

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042905**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.03.31

(21) Номер заявки
201990556

(22) Дата подачи заявки
2017.08.30

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07F 9/141 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

(31) **PCT/CN2016/097524; 62/548,738**

(32) **2016.08.31; 2017.08.22**

(33) **CN; US**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/US2017/049439**

(87) **WO 2018/045071 2018.03.08**

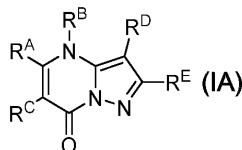
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(72) Изобретатель:
**Контеатис Зенон Д., Суй Чжихуа,
Травинс Джереми М. (US), Е Чжисён
(CN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) **WO-A2-2012103457
US-A1-2012178915**

(57) В изобретении предложены соединения, представляющие собой ингибиторы метионинаденозилтрансферазы-2А (МАТ2А), которые могут применяться в качестве терапевтических агентов для лечения злокачественных новообразований, при этом указанные соединения соответствуют общей формуле (IA)



где R^A , R^B , R^C , R^D и R^E определены в настоящем описании.

B1**042905****042905****B1**

Заявление на приоритет

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент США, серийный № 62/548738, поданной 22 августа 2017 г., а также является частичным продолжением международной заявки на патент № PCT/CN2016/097524, поданной 31 августа 2016 г., содержание каждой из указанных заявок полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, которые могут применяться для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к ингибиторам фермента метионинаденозилтрансферазы-2А (MAT2A), которые могут применяться для лечения некоторых видов рака.

Уровень техники

Метионинаденозилтрансфераза (MAT), также известная как S-аденозилметионинсинтетаза, представляет собой клеточный фермент, который катализирует синтез S-аденозилметионина (SAM или AdoMet) из метионина и АТФ и считается лимитирующим фактором цикла метионина. SAM является донором пропиламинов в биосинтезе полиаминов и основным донором металльных групп для метилирования ДНК, участвует в транскрипции генов и клеточной пролиферации, а также в продуцировании вторичных метаболитов.

Два гена, MAT1A и MAT2A, кодируют две различные каталитические изоформы MAT. Третий ген, MAT2B, кодирует регуляторную субъединицу MAT2A. MAT1A специфически экспрессируется в печени взрослого, тогда как MAT2A широко распространен. Поскольку изоформы MAT отличаются по кинетике катализа и регуляторным свойствам, в клетках, экспрессирующих MAT1A, содержание SAM значительно больше, чем в клетках, экспрессирующих MAT2A. Было обнаружено, что гипометилирование промотора MAT2A и ацетилирование гистонов вызывают повышенную регуляцию экспрессии MAT2A.

При гепатоцеллюлярной карциноме (HCC) происходит отрицательная регуляция MAT1A и положительная регуляция MAT2A, что известно как переключение MAT1A:MAT2A. Переключение, сопровождаемое положительной регуляцией MAT2B, приводит к снижению содержания SAM, который обеспечивает лучший рост клеток гепатомы. Поскольку MAT2A играет решающую роль в ускорении роста клеток гепатомы, он является мишенью для противоопухолевой терапии. Недавние исследования показали, что сайленсинг с использованием небольшой интерферирующей РНК существенно подавляет рост и вызывает апоптоз клеток гепатомы. См., например, T. Li et al., *J. Cancer*, 7 (10) (2016), 1317-1327.

Marjon и др. (*Cell Reports*, 15 (3) (2016), 574-587) сообщили, что линии раковых клеток с дефицитом МТАР особенно чувствительны к ингибированию MAT2A. МТАР (метилтиоаденозинфосфоорилаза) представляет собой фермент, широко экспрессируемый в нормальных тканях, который катализирует превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин утилизируется для получения монофосфата аденозина, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат превращается в метионин и формиат. Благодаря этому пути утилизации МТА может служить альтернативным источником пурина, когда синтез пурина *de novo* блокируется, например, антимаболитами, такими как L-аланозин.

Во многих злокачественных клетках человека и мыши отсутствует МТАР-активность. Дефицит МТАР обнаруживается не только в клетках культуры ткани, но также наблюдается при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легких (НМРЛ), раке мочевого пузыря, астроцитомах, остеосаркомах, раке головы и шеи, миксоидных хондросаркомах, раке яичника, раке эндометрия, раке груди, саркомах мягких тканей, неходжкинских лимфомах и мезотелиомах. Ген, кодирующий МТАР человека, экспрессируется в области 9p21 на хромосоме 9p человека. Эта область также содержит гены-супрессоры опухолей p16INK4A (также известные как CDKN2A) и p15INK4B. Эти гены кодируют p16 и p15, которые являются ингибиторами циклин D-зависимых киназ cdk4 и cdk6 соответственно.

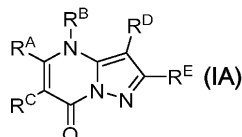
В качестве альтернативы транскрипт p16INK4A может быть подвергнут сплайсингу при применении альтернативной рамки считывания (ARF) с получением транскрипта, кодирующего p14ARF. p14ARF связывается с MDM2 и предотвращает деградацию p53 (Pomerantz et al. (1998), *Cell*, 92: 713-723). Хромосомная область 9p21 представляет интерес, поскольку она часто гомозиготно удаляется при различных видах рака, включая лейкозы (leukemias), НМРЛ, рак поджелудочной железы, глиомы, меланомы и мезотелиомы. Эти делеции часто инактивируют более одного гена. Например, Cairns и др. ((1995) *Nat. Gen.*, 11: 210-212) сообщили, что после изучения более 500 первичных опухолей, почти все делеции, идентифицированные в таких опухолях, включали область размером 170 т.п.н., содержащую МТАР, p14ARF и p16INK4A. Carson и др. (WO 99/67634) сообщили, что существует корреляция между стадией развития опухоли и потерей гомозиготности гена, кодирующего МТАР, и гена, кодирующего p16. Например, сообщалось, что делеция гена МТАР, но не p16INK4A, свидетельствует о раке на ранней стадии развития, тогда как делеция генов, кодирующих p16 и МТАР, свидетельствует о раке на более поздней стадии развития опухоли. Garcia-Castellano и др. сообщили, что у некоторых пациентов с остеосаркомой ген МТАР присутствовал при постановке диагноза, но отсутствовал позже (Garcia-Castellano et al., см. выше).

Краткое описание изобретения

По указанным выше причинам настоящее изобретение удовлетворяет высокую потребность в безопасных и эффективных соединениях и способах лечения, предотвращения и удерживания под контролем

рака с обеспечением снижения или отсутствия токсичности и/или побочных эффектов, связанных с традиционными видами терапии. Указанные виды рака включают виды рака, которые трудно поддаются стандартному лечению, такому как хирургическая операция, лучевая терапия, химиотерапия и гормональная терапия.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего описания предложено соединение согласно формуле IA или его фармацевтически приемлемая соль



В формуле IA R^A выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₂-C₆-алкенила, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₁₄-карбоцикла, (C₃-C₁₄-карбоцикло)-C₁-C₆-алкила-, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло-C₁-C₆-алкила- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S), (3-14-членный гетероцикло)окси-, C₆-C₁₄-арила, (C₆-C₁₄-арил)-C₁-C₆-алкила-, C₆-C₁₄-арилокси-, -(CH₂)₀₋₆NR¹(CH₂)₀₋₆C(O)R², -NR¹R², -C(O)NR¹R², NR¹C(NR²)NR¹R², NR¹C(NR²)(=NR¹), SR¹, -CN и -OH. Каждый алкил, алкенил, алкокси, арил и гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из R¹, OR¹, галогена, -N=N-R¹, NR¹R², -(C₁-C₆-алкил)NR¹R², -C(O)OR¹, -C(O)NR¹R², -OC(O)R¹, -CN, -OP(O)(OR¹)₁₋₂ и оксо.

R^B выбран из группы, состоящей из H, C₂-C₆-алкенила и C₁-C₆-алкила, где R^B необязательно замещен одним или более R¹.

R^C , R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из C₃-C₁₄-карбоцикла, C₆-C₁₄-арила и 3-14-членного гетероцикла (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). R^C , R^D и R^E необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из R¹, -OR¹, галогена, -NR¹R², -(C₁-C₆-алкил)-NR¹R², -C(O)OR¹, -C(O)NR¹R², -NO₂, -CN и оксо.

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D (²H), -CN, -OH, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, C₂-C₆-алкенила, NH₂, C₂-C₆-алкинила, -S(O)₀₋₂-(C₁-C₆-алкила), -S(O)₀₋₂-(C₆-C₁₄-арила), -C(O)(C₁-C₆-алкила), -C(O)(C₃-C₁₄-карбоцикло), -C₃-C₁₄-карбоцикла, C₆-C₁₄-арила, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C₁-C₆-алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S).

Каждый алкильный, алкокси, алкенильный, алкинильный, арильный, карбоциклический и гетероциклический фрагмент R¹ и R² необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, -NH₂, -NHC(O)(OC₁-C₆-алкила), -NO₂, -CN, оксо, -C(O)OH, -C(O)O(C₁-C₆-алкила), -C₁-C₆-алкил(C₁-C₆-алкокси), -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкила, -C(O)C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-алкила, -Si(C₁-C₆-алкила)₃, C₆-C₁₄-арила, -(C₁-C₆-алкил)(C₆-C₁₄-арила), 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C₁-C₆-алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S) и -O(C₆-C₁₄-арила).

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой вариант реализации представляет собой способ лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией MAT2A, у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще один вариант реализации представляет собой способ лечения рака с нулевым уровнем МТАР у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте реализации настоящего описания предложен способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ под действием MAT2A в клетке, включающий приведение указанной клетки в контакт с эффективным количеством соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в одном из вариантов реализации предложен способ лечения рака у страдающего от него субъекта, где указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (МТАР), отсутствием гена МТАР или сниженной функцией белка МТАР, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации настоящего описания предложено соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ под действием MAT2A в клетке.

В еще одном варианте реализации предложено соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения заболевания или состояния у субъекта, страдающего от него, при этом указанное заболевание или состояние опосредовано сверхэкспрессией MAT2A.

В еще одном варианте реализации предложено соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака у субъекта, страдающего от него, при этом указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP), отсутствием гена MTAP или сниженной функцией белка MTAP.

Подробное описание изобретения

"Ацил" означает карбонилсодержащий заместитель, представленный формулой -C(O)-R, где R представляет собой H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклзамещенный алкил или гетероциклзамещенный алкил, при этом указанные алкил, алкокси, карбоцикл и гетероцикл такие, как определено в настоящем описании. Ацильные группы включают алканоил (например, ацетил), ароил (например, бензоил) и гетероароил.

"Алкил" означает разветвленную или неразветвленную насыщенную или ненасыщенную (т.е. алкенильную, алкинильную) алифатическую углеводородную группу, в одном из вариантов реализации содержащую не более 12 атомов углерода, если не указано иное, такую как C₁-C₆-алкил. При использовании в качестве части другого термина, например "алкиламино", алкильная часть может представлять собой насыщенную углеводородную цепь, но также включает ненасыщенные углеводородные цепи, такие как "алкениламино" и "алкиниламино". Примеры конкретных алкильных групп представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метилбутил, 2,2-диметилпропил, н-гексил, 2-метилпентил, 2,2-диметилбутил, н-гептил, 3-гептил, 2-метилгексил и т.п. Термины "низший алкил", "C₁-C₄-алкил" и "алкил, содержащий от 1 до 4 атомов углерода" являются синонимами и используются взаимозаменяемо для обозначения метила, этила, 1-пропила, изопропила, циклопропила, 1-бутила, втор-бутила или трет-бутила. Если не указано иное, замещенные алкильные группы могут содержать один, например два, три или четыре заместителя, которые могут быть одинаковыми или разными и выбраны, если не указано иное, из галогена (F, Cl, Br, I), гидроксигруппы, защищенного гидроксигруппы, циано, нитро, алкокси (например, C₁-C₆-алкокси), бензилокси, карбокси, защищенного карбокси, карбоксиметила, защищенного карбоксиметила, гидроксиметила, защищенного гидроксиметила, аминометила, защищенного аминометила, трифторметила, алкилсульфониламино, алкилсульфониламиноалкила, арилсульфониламино, арилсульфониламиноалкила, гетероциклизсульфониламино, гетероциклизсульфониламиноалкила, гетероциклила, арила или других указанных групп.

"Амино" означает первичные (т.е. -NH₂), вторичные (т.е. -NRH) и третичные (т.е. -NRR) амины, где R представляет собой H, алкил, карбоцикл, гетероцикл, карбоциклзамещенный алкил или гетероциклзамещенный алкил. Конкретными вторичными и третичными аминами являются алкиламин, диалкиламин, ариламин, диариламин, алкиларамин и диалкиларамин, при этом указанный алкил является таким, как определено в настоящем описании, и необязательно замещенным. Конкретными вторичными и третичными аминами являются метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, фениламин, бензиламин, диметиламин, диэтиламин, дипропиламин и диизопропиламин.

"Арил" при использовании отдельно или в качестве части другого термина означает карбоциклическую ароматическую группу независимо от того, является ли она конденсированной, содержащую указанное число атомов углерода или, если число не указано, не более 14 атомов углерода, такую как C₆-C₁₄-арил. Конкретными арильными группами являются фенил, нафтил, бифенил, фенантренил, нафтаценил и т.п. (см., например, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed), 13th ed., табл. 7-2 [1985]). Конкретный арил представляет собой фенил. Замещенный фенил или замещенный арил означает фенильную группу или арильную группу, замещенную одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, например 1-2, 1-3 или 1-4 заместителями, выбранными, если не указано иное, из галогена (F, Cl, Br, I), гидроксигруппы, защищенного гидроксигруппы, циано, нитро, алкила (например, C₁-C₆-алкила), алкокси (например, C₁-C₆-алкокси), бензилокси, карбокси, защищенного карбокси, карбоксиметила, защищенного карбоксиметила, гидроксиметила, защищенного гидроксиметила, аминометила, защищенного аминометила, трифторметила, алкилсульфониламино, алкилсульфониламиноалкила, арилсульфониламино, арилсульфониламиноалкила, гетероциклизсульфониламино, гетероциклизсульфониламиноалкила, гетероциклила, арила или других указанных групп. Одна или более метановых (CH) и/или метиленовых (CH₂) групп в указанных заместителях, в свою очередь, могут быть замещены группой, сходной с группами, указанными выше. Примеры термина "замещенный фенил" включают, но не ограничиваются ими, моно- или ди(галоген)фенильную группу, такую как 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дихлорфенил, 2,5-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 3-хлорфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3,4-дибромфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2-фторфенил и т.п.; моно- или ди(гидроксигруппы)фенильную группу, такую как 4-гидроксифенил, 3-гидроксифенил, 2,4-дигидроксифенил, ее производные, содержащие защищенную гидроксигруппу, и т.п.; нитрофенильную группу, такую как 3- или 4-нитрофенил; цианофенильную группу, например 4-цианофенил; моно- или ди(низший алкил)фенильную группу, такую как 4-метилфенил, 2,4-диметилфенил, 2-метилфенил, 4-(изопропил)фенил, 4-этилфенил, 3-(н-пропил)фенил и т.п.; моно- или ди(алкокси)фенильную группу, например 3,4-диметоксифенил, 3-метокси-4-бензилоксифенил, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилоксифенил, 3-этоксифенил, 4-(изопропокси)фенил, 4-(трет-бутокси)фенил, 3-этокси-4-метоксифенил и т.п.; 3- или 4-трифторметилфенил; моно- или дикарбоксифенильную или (защищенный карбокси)фенильную группу, такую как 4-карбоксифенил; моно- или

ди(гидроксиметил)фенил или (защищенный гидроксиметил)фенил, такой как 3-(защищенный гидроксиметил)фенил или 3,4-ди(гидроксиметил)фенил; моно- или ди(аминометил)фенил или (защищенный аминометил)фенил, такой как 2-(аминометил)фенил или 2,4-(защищенный аминометил)фенил; или моно- или ди(N-(метилсульфониламино))фенил, такой как 3-(N-(метилсульфониламино))фенил. Кроме того, термин "замещенный фенил" означает дизамещенные фенильные группы, где заместители различны, например 3-метил-4-гидроксифенил, 3-хлор-4-гидроксифенил, 2-метокси-4-бромфенил, 4-этил-2-гидроксифенил, 3-гидрокси-4-нитрофенил, 2-гидрокси-4-хлорфенил и т.п., а также тризамещенные фенильные группы, где заместители различны, например 3-метокси-4-бензилокси-6-метилсульфониламино, 3-метокси-4-бензилокси-6-фенилсульфониламино, и тетразамещенные фенильные группы, где заместители различны, такие как 3-метокси-4-бензилокси-5-метил-6-фенилсульфониламино. Конкретные замещенные фенильные группы включают 2-хлорфенильную, 2-аминофенильную, 2-бромфенильную, 3-метоксифенильную, 3-этоксифенильную, 4-бензилоксифенильную, 4-метоксифенильную, 3-этоксифенильную, 3,4-диэтоксифенильную, 3-метокси-4-бензилоксифенильную, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилоксифенильную, 3-метокси-4-(1-хлорметил)бензилокси-6-метилсульфониламинофенильную группы. Конденсированные арильные кольца также могут быть замещены любым количеством заместителей, указанных в настоящем описании, например 1, 2 или 3 заместителями, таким же образом, как и замещенные алкильные группы.

"Карбоцикл", "карбоциклильный", "карбоцикл" и "карбоцикло" отдельно и при использовании в качестве фрагмента в сложной группе, такой как карбоциклоалкильная группа, относится к моно-, би- или трициклическому углеродному кольцу, содержащему от 3 до 14 атомов углерода, например от 3 до 7 атомов углерода, которое может быть насыщенным, ненасыщенным, частично ненасыщенным, ароматическим (арильным) или неароматическим, содержащим указанное число атомов, как правило, от 5 до примерно 14 кольцевых атомов. Конкретными насыщенными карбоциклическими группами являются циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная и циклогексильная группы. Конкретный насыщенный карбоцикл представляет собой циклопропил. Другой конкретный насыщенный карбоцикл представляет собой циклогексил. Конкретными ненасыщенными карбоциклами являются ароматические группы, например арильные группы, определенные ранее, например фенил. Конкретными частично ненасыщенными карбоциклическими группами являются циклобутен, циклопентен, циклогексен и циклогептен. Термины "замещенный карбоцикл", "замещенный карбоцикл" и "замещенный карбоцикло" означают указанные группы, замещенные теми же заместителями, что и "замещенная алкильная" группа, если не указано иное.

Термины "гетероциклическая группа", "гетероциклический", "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероцикло" отдельно и при использовании в качестве фрагмента в сложной группе, такой как гетероциклоалкильная группа, используются взаимозаменяемо и относятся к любому моно-, би- или трициклическому насыщенному, ненасыщенному, частично ненасыщенному, ароматическому (гетероарильному) или неароматическому кольцу, содержащему указанное число атомов, как правило, от 5 до примерно 14 кольцевых атомов, где указанные кольцевые атомы представляют собой углерод и по меньшей мере один гетероатом (азот, серу или кислород), например от 1 до 4 гетероатомов. Как правило, 5-членное кольцо содержит от 0 до 2 двойных связей, и 6- или 7-членное кольцо содержит от 0 до 3 двойных связей, и гетероатомы, представляющие собой азот или серу, необязательно могут быть окислены (например, SO, SO₂), и любой гетероатом, представляющий собой азот, необязательно может быть кватернизован. Конкретные неароматические гетероциклы представляют собой морфолин (морфолино), пирролидин, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, 2,3-дигидрофуранил, 2Н-пиранил, тетрагидропиранил, тиранил, тиетанил, тетрагидротетанил, азиридинил, азетидинил, 1-метил-2-пирролил, пиперазинил и пиперидинил. "Гетероциклоалкильная" группа представляет собой гетероциклическую группу, определенную выше, ковалентно связанную с алкильной группой, определенной выше. Конкретные 5-членные гетероциклы, содержащие атом серы или кислорода и от одного до трех атомов азота, представляют собой тиазолил, в частности тиазол-2-ил и N-оксид тиазол-2-ила, тиадиазолил, в частности 1,3,4-тиадиазол-5-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил, оксазолил, например оксазол-2-ил, и оксадиазолил, такой как 1,3,4-оксадиазол-5-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил. Конкретные гетероциклы с 5-членным кольцом, содержащие от 2 до 4 атомов азота, включают имидазолил, такой как имидазол-2-ил; триазолил, такой как 1,3,4-триазол-5-ил; 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, и тетразолил, такой как 1Н-тетразол-5-ил. Конкретные бензоконденсированные 5-членные гетероциклы представляют собой бензоксазол-2-ил, бензтиазол-2-ил и бензидазол-2-ил. Конкретные 6-членные гетероциклы содержат от одного до трех атомов азота и необязательно атом серы или кислорода, например представляют собой пиридил, такой как пирид-2-ил, пирид-3-ил и пирид-4-ил; пиримидил, такой как пиримид-2-ил и пиримид-4-ил; триазилил, такой как 1,3,4-триазин-2-ил и 1,3,5-триазин-4-ил; пиридазинил, в частности пиридазин-3-ил, и пиразинил. Конкретной группой являются N-оксиды пиридина и N-оксиды пиридазина и пиридинильная, пиримид-2-ильная, пиридазинильная, пиридазинильная и 1,3,4-триазин-2-ильная группы. Заместители для "необязательно замещенных гетероциклов" и дополнительные примеры 5- и 6-членных кольцевых систем, описанных выше, можно найти в патенте США № 4278793 от W. Druckheimer и др. В конкретном варианте реализации такие необязательно замещенные гетероциклические группы замещены одним или более из гидроксила, алкила, алкокси, ацила, галогена, меркапто, оксо, карбоксила, ацила, галогензамещенного алкила, амина,

циано, нитро, амидино и гуанидино.

"Гетероарил" отдельно и при использовании в качестве фрагмента в сложной группе, такой как гетероаралкильная группа, относится к любой моно-, би-или трициклической ароматической кольцевой системе, содержащей указанное число атомов, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и в конкретном варианте реализации по меньшей мере один гетероатом представляет собой азот (Lang's Handbook of Chemistry, выше). В указанное определение включены любые бициклические группы, где любое из указанных выше гетероарильных колец конденсировано с бензольным кольцом. Конкретные гетероарилы содержат гетероатом, представляющий собой азот или кислород. Примерами гетероарильных групп (будь то замещенных или незамещенных), обозначаемых термином "гетероарил", являются следующие кольцевые системы: тиенил, фурил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиатриазолил, оксатриазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, тиазинил, оксазинил, триазинил, тиадиазинил, оксадиазинил, дитиазинил, диоксазинил, оксатиазинил, тетразинил, тиатриазинил, оксатриазинил, дитиадиазинил, имидазолил, дигидропиримидил, тетрагидропиримидил, тетраоло[1,5-b]пиридазинил и пуридил, а также бензоконденсированные производные, например бензоксазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил и индолил. Конкретный "гетероарил" представляет собой 1,3-тиазол-2-ил, 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, натриевую соль 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ила, 1,2,4-тиадиазол-5-ил, 3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил, 1,3,4-триазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 2-гидрокси-1,3,4-триазол-5-ил, натриевую соль 2-карбоксих-4-метил-1,3,4-триазол-5-ила, 2-карбоксих-4-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3,4-оксадиазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-оксадиазол-5-ил, 2-(гидроксиметил)-1,3,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-тиол-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-(метилтио)-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-ил, 1Н-тетразол-5-ил, 1-метил-1Н-тетразол-5-ил, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1Н-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1Н-тетразол-5-ил, 1-(метилсульфоновая кислота)-1Н-тетразол-5-ил, 2-метил-1Н-тетразол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1-метил-1,2,3-триазол-5-ил, 2-метил-1,2,3-триазол-5-ил, 4-метил-1,2,3-триазол-5-ил, N-оксид пирид-2-ила, 6-метокси-2-(N-оксид)-пиридаз-3-ил, 6-гидроксипиридаз-3-ил, 1-метилпирид-2-ил, 1-метилпирид-4-ил, 2-гидроксипиримид-4-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метиласим-триазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(формилметил)-5,6-диоксоасим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидроксиасим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метиласим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-метокси-2-метиласим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксоасим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-2,6-диметиласим-триазин-3-ил, тетраоло[1,5-b]пиридазин-6-ил и 8-аминотетразоло[1,5-b]-пиридазин-6-ил. Альтернативная группа, относящаяся к "гетероарилу", включает 4-(карбоксиметил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил, 1,3,4-триазол-5-ил, 2-метил-1,3,4-триазол-5-ил, 1Н-тетразол-5-ил, 1-метил-1Н-тетразол-5-ил, 1-(1-(диметиламино)эт-2-ил)-1Н-тетразол-5-ил, 1-(карбоксиметил)-1Н-тетразол-5-ил, 1-(метилсульфоновая кислота)-1Н-тетразол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метиласим-триазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-5,6-диоксо-4-метиласим-триазин-3-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-4-(2-формилметил)-5,6-диоксоасим-триазин-3-ил, 2,5-дигидро-5-оксо-6-гидрокси-2-метиласим-триазин-3-ил, тетраоло[1,5-b]пиридазин-6-ил и 8-аминотетразоло[1,5-b]пиридазин-6-ил. Гетероарильные группы необязательно замещены, как описано для гетероциклов.

"Ингибитор" означает соединение, которое предотвращает или снижает величину синтеза S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ под действием MAT2A. В одном из вариантов реализации ингибитор связывается с MAT2A.

"Необязательно замещенный", если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или более (например, 2, 3 или 4) заместителями, перечисленными для указанной группы, где указанные заместители могут быть одинаковыми или разными. В одном из вариантов реализации необязательно замещенная группа содержит 1 заместитель. В другом варианте реализации необязательно замещенная группа содержит 2 заместителя. В другом варианте реализации необязательно замещенная группа содержит 3 заместителя.

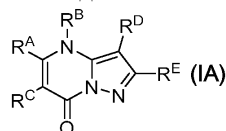
"Фармацевтически приемлемые соли" включают как кислотно-, так и основно-аддитивные соли. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию находятся в форме фармацевтически приемлемой соли. Термин "фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, полученным с применением неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органических кислот, которые могут быть выбраны из органических кислот алифатического, циклоалифатического, ароматического, арилатического, гетероциклического, карбонового и сульфонового классов, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, аспарагиновая кислота, аскорбиновая кислота, глутаминовая кислота, антралиловая кислота, бензойная кислота, коричная

но настоящему описанию представляет собой бензатиновую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой кальциевую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой этилендиаминовую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой лизиновую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой магниевую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой меглминовую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой калиевую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой прокаиновую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой натриевую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой трометаминую соль. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию представляет собой цинковую соль.

Соединения согласно настоящему описанию могут существовать в различных таутомерных формах. В одном из вариантов реализации указанные соединения находятся в форме, которая изображена или названа. В другом варианте реализации указанные соединения находятся в таутомерной форме, отличной от изображенной или названной. Соединения согласно настоящему описанию могут существовать в виде одной формы или смеси солей и сольватных форм. Например, соединение согласно настоящему описанию может быть по существу чистым и находиться в одной конкретной солевой или сольватной форме или же может представлять собой смеси двух или более солевых или сольватных форм. В одном из вариантов реализации указанные соединения находятся в сольватной форме. В конкретном варианте реализации указанные соединения существуют в виде гидратов.

Соединения.

Как в общем случае описано выше, в настоящем описании предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, причем указанные соединения соответствуют формуле (IA)



В формуле IA R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_{14} -карбоцикла, (C_3 - C_{14} -карбоцикло)- C_1 - C_6 -алкила-, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S), (3-14-членный гетероцикло)окси-, C_6 - C_{14} -арила, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси-, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 , $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)(=NR^1)$, SR^1 , $-CN$ и $-OH$. Каждый алкил, алкенил, алкокси, арил и гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^1 , OR^1 , галогена, $-N=N-R^1$, NR^XR^2 , $-(C_1-C_6-алкил)NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, $-CN$, $-OP(O)(OR^1)_{1,2}$ и оксо.

R^B выбран из группы, состоящей из H, C_2 - C_6 -алкенила и C_1 - C_6 -алкила, при этом R^B необязательно замещен одним или более R^1 .

R^C , R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из C_3 - C_{14} -карбоцикла, C_6 - C_{14} -арила и 3-14-членного гетероцикла (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). R^C , R^D и R^E необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^1 , $-OR^1$, галогена, $-NR^1R^2$, $-(C_1-C_6-алкил)-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NO_2$, $-CN$ и оксо.

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D (2H), $-CN$, $-OH$, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, NH_2 , C_2 - C_6 -алкинила, $-S(O)_{0,2}(C_1-C_6-алкила)$, $-S(O)_{0,2}(C_6-C_{14}-арила)$, $-C(O)(C_1-C_6-алкила)$, $-C(O)(C_3-C_{14}-карбоцикло)$, $-C_3-C_{14}$ -карбоцикла, C_6-C_{14} -арила, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S).

Каждый R^1 и R^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NHC(O)(OC_1-C_6-алкила)$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-алкила)$, $-C_1-C_6-алкил(C_1-C_6-алкокси)$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6-алкила$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-OC_1-C_6-алкила$, $-Si(C_1-C_6-алкила)_3$, C_6-C_{14} -арила, $-(C_1-C_6-алкил)(C_6-C_{14}-арила)$, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S) и $-O(C_6-C_{14}-арила)$. Каждый алкил, арил и гетероцикло в R^1 и R^2 необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из гидрокси, $-OC_1-C_6-алкила$, галогена, $-NH_2$, $-(C_1-C_6-алкил)NH_2$, $-C(O)OH$, CN и оксо.

В некоторых вариантах реализации соединений формулы IA R^D и R^E независимо выбраны из C_3 - C_{14} -карбоцикла, C_6 - C_{14} -арила и 3-14-членного гетероцикла (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). Более конкретно, R^D и R^E независимо выбраны из C_3 - C_{14} -карбоцикла и C_6 - C_{14} -арила или C_5 - C_7 -карбоцикла и C_6 - C_{10} -арила. В иллюстративных

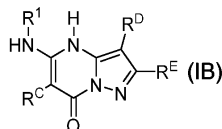
вариантах реализации R^D и R^E независимо выбраны из циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила и фенила. Например, один из R^D и R^E представляет собой циклогексил или циклогексенил, а другой представляет собой фенил.

В других вариантах реализации необязательно в комбинации с любым другим вариантом реализации, описанным в настоящем документе, R^A выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_{14} -карбоцикла, $(C_3$ - C_{14} -карбоцикло)- C_1 - C_6 -алкила-, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)- (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S), C_6 - C_{14} -арила, $(C_6$ - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 , $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $-CN$ и $-OH$. Заместители R^1 и R^2 имеют значения, описанные в настоящем документе выше для формулы IA.

В различных других вариантах реализации предложено соединение формулы IA, где R^A выбран из группы, состоящей из H, OH, NH_2 , CN, C_1 - C_6 -алкила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила-, NC- C_1 - C_6 -алкила-, $-C_1$ - C_6 -алкил-NH(C_1 - C_6 -алкила), NH_2 - C_1 - C_6 -алкила-, $-(CH_2)_{0-1}NH-C(O)R^2$ (где R^2 представляет собой NH_2 , C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила-, 3-14-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более из C_1 - C_6 -алкила и оксо, и C_3 - C_{14} -карбоцикла), $-NHR^2$ (где R^2 представляет собой 3-14-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из R^1 , OR^1 , галогена, $-N=N-R^1$, NR^1R^2 , $-(C_1$ - C_6 -алкил) NR^1R^2 , $-C(O)OR^1$, $-OC(O)R^1$, $-CN$, $-OP(O)(OR^1)_{1-2}$ и оксо), $-C(O)NR^1R^2$ (где R^1 и R^2 независимо представляют собой H, C_1 - C_6 -алкил, гидрокси- C_1 - C_6 -алкил-, 3-14-членный гетероцикло- C_1 - C_6 -алкил-, C_6 - C_{14} -арилокси- или (3-14-членный гетероцикло)окси-).

В некоторых вариантах реализации R^A выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 и $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$. Например, R^A может представлять собой C_1 - C_6 -алкил или NR^1R^2 . В иллюстративных вариантах реализации R^A представляет собой NR^1R^2 . Некоторые соединения формулы IA согласно различным вариантам реализации содержат R^A в виде вторичной аминогруппы, т.е. R^A представляет собой NR^1R^2 , где R^1 представляет собой H, и R^2 такой, как определено в настоящем описании выше.

В различных вариантах реализации некоторые соединения формулы IA соответствуют формуле IB



Согласно различным вариантам реализации в соединениях формулы IB и их фармацевтически приемлемых солях R^C представляет собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). R^C необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-NH_2$, C_6 - C_{14} -арила, $(C_6$ - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, карбокси, $-CN$, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и $-NH(C_1$ - C_6 -алкила). Указанные C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси и $NH(C_1$ - C_6 -алкил) независимо и необязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, карбокси, $-CN$ и оксо.

Заместители R^D и R^E независимо представляют собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). R^D и R^E необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-NH_2$, C_6 - C_{14} -арила, $(C_6$ - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, карбокси, $-CN$, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и $-NH(C_1$ - C_6 -алкила). Указанные C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси и $NH(C_1$ - C_6 -алкил) независимо и необязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, карбокси, $-CN$ и оксо.

Заместитель R^1 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_{14} -карбоцикла и 3-14-членного гетероцикла (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S). R^1 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, карбокси, $-C(O)OC_1$ - C_6 -алкила, $(C_1$ - C_6 -алкил) OC_1 - C_6 -алкила-, $-C(O)NH_2$, C_1 - C_6 -алкила, $-C(O)H$, C_1 - C_6 -алкокси, $(C_1$ - C_6 -алкил) $N(H)$ -арила-, $(C_6$ - C_{14} -арил) C_1 - C_6 -алкила-, 5-7-членного гетероарила, (5-7-членный гетероарил)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси, $(C_6$ - C_{14} -арил) $(C_1$ - C_6 -алкокси)-, (5-7-членный гетероарил)окси- и (5-7-членный гетероарил) $(C_1$ - C_6 -алкокси)-. Указанные C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, $(C_1$ - C_6 -алкил) $N(H)$ -, $-C(O)OC_1$ - C_6 -алкил, $(C_1$ - C_6 -алкил) OC_1 - C_6 -алкил-, $-C(O)NH_2$, C_6 - C_{14} -арил, $(C_6$ - C_{14} -арил) C_1 - C_6 -алкил-, 5-7-членный гетероарил, (5-7-членный гетероарил)- C_1 - C_6 -алкил-, C_6 - C_{14} -арилокси, $(C_6$ - C_{14} -арил) $(C_1$ - C_6 -алкокси)-, (5-7-членный гетероарил)окси- и (5-7-членный гетероарил) $(C_1$ - C_6 -алкокси)- необязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $(C_1$ - C_6 -алкил) $N(H)$ -, $-COOH$, $-CN$ и оксо. Кроме того, каждый гетероарил в R^1 содержит от 1 до 4 элементов гетероарильного кольца, которые представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S.

Согласно различным вариантам реализации в некоторых соединениях формулы IB R^D представляет собой C_3 - C_{14} -карбоцикл, необязательно замещенный одним или более элементами группы, состоящей из

гидрокси, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$, оксо, алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ -. Указанные $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ - обязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$ и оксо.

В некоторых вариантах реализации предложены соединения формулы IB, где R^{D} представляет собой фенил. В других вариантах реализации R^{D} представляет собой циклогекс-1-ен-1-ил.

Согласно другим вариантам реализации в других соединениях формулы IB R^{E} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ -карбоцикл, обязательно замещенный одним или более элементами группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$, оксо, алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ -. Указанные $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ - обязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$ и оксо.

Конкретные примеры R^{E} включают, но не ограничиваются им, элемент, выбранный из группы, состоящей из циклогекс-1-ен-1-ила, $(^2\text{H}_9)$ циклогекс-1-ен-1-ила, циклогексан-1,3-диен-1-ила, 4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ила, циклопент-1-ен-1-ила, циклопентила, пиридин-3-ила, пиридин-2-ила, 4-метоксипиридин-3-ила, пиридин-2-ила, 1H-пирозол-4-ила, 1H-пиррол-3-ила, 4,4-дифторпиперидин-1-ила, 5,6-дигидро-2H-пиран-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, 1H-пиррол-3-ила, 1H-пиррол-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 3,3-дифторпирролидин-1-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила.

Например, в некоторых соединениях формулы IB R^{E} представляет собой фенил. Обязательно в комбинации с указанным вариантом реализации R^{D} представляет собой циклогекс-1-ен-1-ил.

В другом варианте реализации R^{D} или R^{E} представляет собой фенил, обязательно замещенный, например, одной или более группами, состоящими из галогена, amino, гидрокси и алкокси. Например, R^{D} или R^{E} представляет собой фенил, замещенный одной или более группами, состоящими из F, Cl, NH_2 и OH. В конкретном варианте реализации кольцо R^{D} представляет собой фенил, такой как 2-фторфенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-аминофенил или 4-гидроксифенил.

В других вариантах реализации, относящихся к формуле IB, R^{C} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_{14}$ -карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл (где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S), который обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$, оксо, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ -. Указанные $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил})\text{N}(\text{H})$ - обязательно замещены гидрокси, галогеном, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CN}$ и оксо.

В различных вариантах реализации R^{D} представляет собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбокси, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино обязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбокси, CN и оксо. В одном из вариантов реализации R^{D} представляет собой обязательно замещенный карбоцикл, который является насыщенным или частично ненасыщенным. Указанный карбоцикл обязательно замещен одним или более элементами группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбокси, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино обязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбокси, CN и оксо. В другом варианте реализации указанный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл замещен одним или более галогенами, например одним или двумя F. Более конкретные примеры R^{D} включают обязательно замещенный циклогекс-1-енил и насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, которое является дейтерированным. В конкретном варианте реализации указанное кольцо является полностью дейтерированным. Иллюстративные примеры R^{D} включают циклогекс-1-ен-1-ил (E), $(^2\text{H}_9)$ циклогекс-1-ен-1-ил, циклогекса-E,Z-1,3-диен-1-ил, 4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил, циклопент-Е1-ен-1-ил и циклопентил.

В некоторых вариантах реализации R^{D} представляет собой гетероцикл, обязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбокси, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино обязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбокси, CN и оксо. Например, указанный гетероцикл является ароматическим, т.е. представляет собой гетероарил. Примеры включают пиридил, такой как пиридин-3-ил или пиридин-2-ил. Другие примеры включают пирозол, 4-метоксипиридин-3-ил, 1H-пирозол-4-ил, 1H-пиррол-3-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил (Z), 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 1H-пиррол-3-ил, 1H-пиррол-1-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 3,3-дифторпирролидин-1-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил.

В других вариантах реализации R^{D} представляет собой неароматический гетероцикл, который обязательно замещен одним или более галогенами или алкокси. Например, указанный галоген представляет собой один или два F.

В других вариантах реализации R^{D} представляет собой дейтерированный гетероцикл. В одном из вариантов реализации указанный гетероцикл является полностью дейтерированным. В конкретном варианте реализации R^{D} представляет собой пиперидин-1-ил, такой как $(^2\text{H}_{10})$ пиперидин-1-ил.

В различных вариантах реализации R^{E} представляет собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых обязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбокси, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкок-

си и алкиламино необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбоксы, CN и оксо. В конкретном варианте реализации R^E представляет собой фенил, такой как 2-фторфенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-аминофенил и 4-гидроксифенил. В одном из вариантов реализации R^E представляет собой насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, который необязательно замещен одним или более элементами группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбоксы, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбоксы, CN или оксо. В некоторых вариантах реализации указанный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл замещен одним или более галогенами, такими как один или два F. Например, R^E представляет собой необязательно замещенный циклогекс-1-енил или представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, которое является частично или полностью дейтерированным. Иллюстративные примеры R^E включают циклогекс-1-ен-1-ил (E), ($^2\text{H}_9$)циклогекс-1-ен-1-ил, циклогекса-E,Z-1,3-диен-1-ил, 4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил, циклопент-E1-ен-1-ил и циклопентил.

В других вариантах реализации R^E представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH_2 , карбоксы, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбоксы, CN и оксо. В одном из вариантов реализации указанный гетероцикл является ароматическим, т.е. представляет собой гетероарил, включая пиридил, такой как пиридин-3-ил и пиридин-2-ил. В некоторых вариантах реализации указанный гетероарил представляет собой пирозол, 4-метоксипиридин-3-ил, 1H-пирозол-4-ил или 1H-пиррол-3-ил.

В одном из вариантов реализации R^E представляет собой неароматический гетероцикл, который необязательно замещен одним или более галогенами или алкокси. Например, в одном из вариантов реализации, где R^E замещен галогеном, указанный галоген представляет собой один или два F. В других вариантах реализации указанный гетероцикл является дейтерированным, например полностью дейтерированным. Иллюстративные примеры R^E включают пиперидин-1-ил, ($^2\text{H}_{10}$)пиперидин-1-ил, 4,4-дифторпиперидин-1-ил, 5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил (Z), 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, 1H-пиррол-3-ил, 1H-пиррол-1-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 3,3-дифторпирролидин-1-ил и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил.

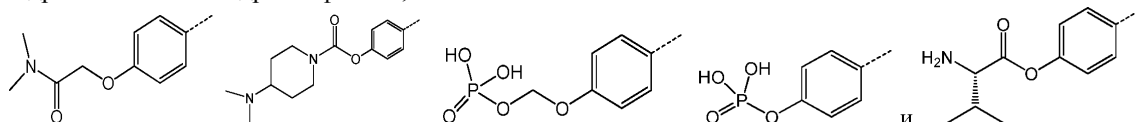
В других вариантах реализации R^D и R^E являются одинаковыми и такими, как определено в настоящем описании. В одном из вариантов реализации кольцо A и кольцо B представляют собой фенил. В одном из вариантов реализации кольцо A и кольцо B различны и являются такими, как определено в настоящем описании. В одном из вариантов реализации кольцо A представляет собой фенил, а кольцо B выбрано из группы, состоящей из 2-фторфенила, 3-фторфенила, 4-аминофенила, 4-гидроксифенила, 4-метоксипиридин-3-ила, пиридин-2-ила, 1H-пирозол-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила и 1H-пиррол-3-ила. В одном из вариантов реализации кольцо B представляет собой фенил, а кольцо A выбрано из группы, состоящей из 2-фторфенила, 3-фторфенила, 3-хлорфенила, пиперидин-1-ила, ($^2\text{H}_{10}$)пиперидин-1-ила, 4,4-дифторпиперидин-1-ила, циклогекс-1-ен-1-ила (E), ($^2\text{H}_9$)циклогекс-1-ен-1-ила, циклогекса-E,Z-1,3-диен-1-ила, 4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ила, 5,6-дигидро-2H-пиран-3-ила (Z), 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, циклопентила, циклопент-E1-ен-1-ила, 1H-пиррол-3-ила, 1H-пиррол-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила и 3,3-дифторпирролидин-1-ила.

В различных вариантах реализации R^E представляет собой фенил, и R^D представляет собой циклогекс-1-ен-1-ил (E). В других вариантах реализации рассмотрены другие комбинации R^E/R^D , такие как фенил/2-фторфенил, фенил/3-фторфенил, фенил/3-хлорфенил, фенил/пиперидин-1-ил, фенил/($^2\text{H}_{10}$)пиперидин-1-ил, фенил/4,4-дифторпиперидин-1-ил, фенил/циклогекс-1-ен-1-ил (E), фенил/($^2\text{H}_9$)циклогекс-1-ен-1-ил, фенил/циклогекса-E,Z-1,3-диен-1-ил, фенил/4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил, фенил/5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил (Z), фенил/3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, фенил/циклопентил, фенил/циклопент-E1-ен-1-ил, фенил/1H-пиррол-3-ил, фенил/1H-пиррол-1-ил, фенил/тетрагидрофуран-3-ил, фенил/3,3-дифторпирролидин-1-ил и пиридин-2-ил/фенил.

Как в более общем случае описано выше, согласно различным вариантам реализации R^C представляет собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, алкила, алкокси, алкиламино, ацила, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикла или гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, ацил, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 , карбоксы, CN, оксо, карбоциклом или гетероциклом, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены одним или более OH, оксо, амино, галогенами и галогеналкилами. В других вариантах реализации R^C представляет собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино необязательно замещены гидрокси, галогеном, амино, карбоксы, CN и оксо. В качестве альтернативы R^C представляет собой карбоцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, фосфата, сульфата, алкила, алкокси, алкиламино, ацила, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикла или гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, ацил, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH_2 ,

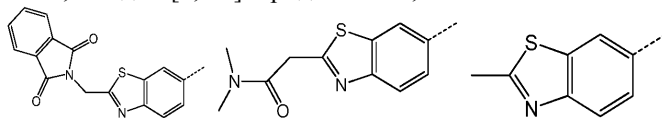
карбоксии, CN, оксо, фосфатом, сульфатом, карбоциклом или гетероциклом, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены одним или более OH, оксо, амино, галогенами и галогеналкилами. Например, указанный необязательно замещенный карбоцикл является ароматическим, т.е. представляет собой арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, амино, галогена, алкила, алкокси и циклоалкокси, где указанные алкил, алкокси, циклоалкокси необязательно замещены одним или более OH, галогенами, амино, оксо, карбоциклами или гетероциклами, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены одним или более гидрокси, галогенами, оксо, алкилами и галогеналкилами. В одном из вариантов реализации указанная арильная группа, такая как фенил, необязательно замещена OH, галогеном, алкокси, амино, галогеналкокси, аминоэтокси и гидроксиэтокси. Конкретные примеры R^C включают фенил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из OH, F, Cl, метила, метокси, этокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, диметиламиноэтокси, 2-гидроксиэтокси и фосфата.

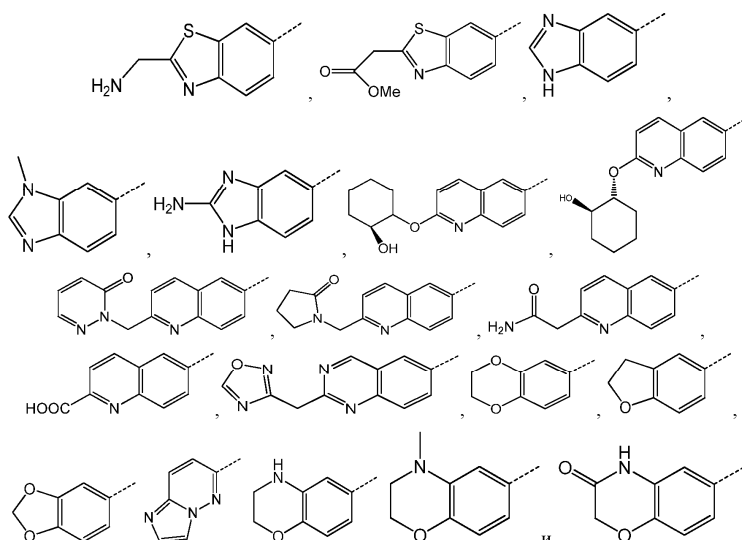
В различных вариантах реализации R^C выбран из группы, состоящей из 3-гидроксифенила, 4-гидроксифенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-этоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-2-метоксифенила, 3,4-дигидроксифенила, 4-(2,2,2-трифторэтокси)фенила, 4-(2-(диметиламино)этокси)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 2-хлор-4-гидроксифенила, 2-фтор-4-метоксифенила, 3-амино-4-гидроксифенила, 3-амино-4-фторфенила, 3-(N,N-диметиламиноэтокси)-4-гидроксифенила, 3-хлор-2-гидроксифенила, 3-гидроксиэтокси-4-гидроксифенила,



В других вариантах реализации R^C представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амино, карбоксила, CN, оксо, фосфата, сульфата, алкила, алкокси, алкиламино, ацила, ациламино, ацилокси, карбоцикла или гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, ацил, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены одним или более гидрокси, галогенами, NH₂, карбоксии, CN, оксо, фосфатами, сульфатами, карбоциклами или гетероциклами, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены OH, оксо, амино, галогеном и галогеналкилом. Например, указанный гетероцикл является ароматическим, таким как гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, амино, галогена, алкила, алкокси и циклоалкокси, где указанные алкил, алкокси и циклоалкокси необязательно замещены одним или более OH, галогенами, амино, оксо, карбоциклами или гетероциклами, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены гидрокси, галогеном, оксо, алкилом и галогеналкилом. В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой гетероарильную группу, необязательно замещенную одним или более OH, амино, алкилами, карбоксилами, алкилами, алкокси и циклоалкокси, где указанный алкил необязательно замещен OH, амино, оксо, алкокси, гетероциклом, необязательно замещенным оксо и где указанный циклоалкокси необязательно замещен OH. Конкретные примеры R^C включают 6-метоксипиридин-3-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1H-пиразол-4-ил, хинолин-6-ил, 2-метилхинолин-6-ил, 2-метоксихинолин-6-ил, 2-гидроксиметилхинолин-6-ил, 3-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил, 2-аминохиназолин-6-ил, 4-аминохиназолин-6-ил, циннолин-6-ил, хиноксалин-6-ил, 2-хлорхиноксалин-6-ил, 3-хлорхиноксалин-6-ил, 3-аминохиноксалин-6-ил, 3-гидроксихиноксалин-6-ил, 3-метоксихиноксалин-6-ил, 1,8-нафтиридин-3-ил или имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил.

В других вариантах реализации R^C выбран из группы, состоящей из 6-метоксипиридин-3-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, 1H-пиразол-4-ила, хинолин-6-ила, 2-метилхинолин-6-ила, 2-метоксихинолин-6-ила, 2-гидроксиметилхинолин-6-ила, 3-гидрокси-2-метилхинолин-6-ила, 2-аминохиназолин-6-ила, 4-аминохиназолин-6-ила, циннолин-6-ила, хиноксалин-6-ила, 2-хлорхиноксалин-6-ила, 3-хлорхиноксалин-6-ила, 3-аминохиноксалин-6-ила, 3-гидроксихиноксалин-6-ила, 3-метоксихиноксалин-6-ила, 1,8-нафтиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ила,





В качестве альтернативы иллюстративные соединения формулы IV предусматривают R^C в виде 4-метоксифенила.

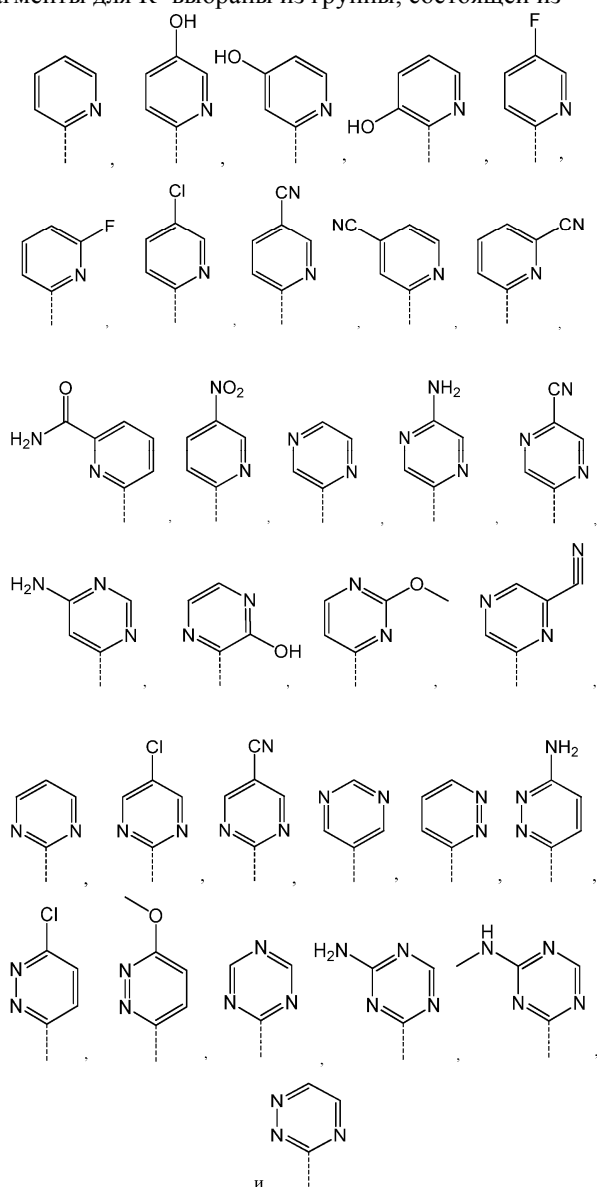
В различных вариантах реализации R¹ представляет собой H или алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH₂, NO₂, карбоксы, алкоксикарбонила, алкоксиалкила, алкиламинокарбонила, CN, оксо, алкила, ацила, алкокси и алкиламино, при этом указанные алкил, алкокси, алкиламино, алкоксикарбонил, алкоксиалкил и алкиламинокарбонил необязательно замещены гидрокси, галогеном, амино, алкиламино, карбоксы, CN и оксо. В одном из вариантов реализации R₁ представляет собой алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH₂, NO₂, карбоксы, алкоксикарбонила, алкиламинокарбонила, CN, оксо, алкила, ацила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH₂, алкиламино, карбоксы, CN и оксо. В другом варианте реализации R₁ представляет собой алкил, замещенный OH и оксо. В различных других вариантах реализации R₁ представляет собой гидроксизтаноил; карбоцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH₂, NO₂, карбоксы, алкоксикарбонила, алкиламинокарбонила, CN, оксо, алкила, ацила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH₂, алкиламино, карбоксы, CN и оксо; или гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, NH₂, NO₂, карбоксы, алкоксикарбонила, алкиламинокарбонила, CN, оксо, алкила, ацила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, алкоксикарбонил, алкиламинокарбонил необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH₂, алкиламино, карбоксы, CN и оксо. Согласно некоторым вариантам реализации указанный необязательно замещенный гетероцикл представляет собой пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,3,5-триазинил, 1,2,4-триазинил, пиридин-2-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридазин-3-ил, 1,3,5-триазин-2-ил или 1,2,4-триазин-3-ил. В одном из вариантов реализации R₁ представляет собой пиридил, пирозинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,3,5-триазинил или 1,2,4-триазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более F, Cl, CN, OH, NO₂, NH₂, NHMe, -C(O)NH₂ и метокси. В одном из вариантов реализации указанный заместитель представляет собой F, Cl, CN или OH. В другом варианте реализации указанный необязательно замещенный гетероцикл представляет собой пиридин-2-ил, пиразин-2-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридазин-3-ил, 1,3,5-триазин-2-ил или 1,2,4-триазин-3-ил, каждый из которых необязательно замещен одним или более F, Cl, CN, OH, NO₂, NH₂, NHMe, -C(O)NH₂ и метокси. В одном из вариантов реализации указанный заместитель представляет собой F, Cl, CN или OH.

Согласно различным вариантам реализации, необязательно, в комбинации с любыми другими вариантами реализации, описанными в настоящем документе, в настоящем описании предложены соединения формулы IV, где R¹ выбран из 3-14-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, -NH₂, -NO₂, -C(O)OH, -C(O)OC₁₋₆-алкила, (C₁₋₆-алкил)N(H)C(O)-, -CN, оксо, C₁₋₆-алкила, -C(O)H, C₁₋₆-алкокси и (C₁₋₆-алкил)N(H)-. Указанные C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкокси и (C₁₋₆-алкил)N(H)-, C(O)OC₁₋₆-алкил и (C₁₋₆-алкил)N(H)C(O)- необязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена, -NH₂, (C₁₋₆-алкил)N(H)-, -C(O)H, -CN и оксо.

В более конкретных вариантах реализации R¹ выбран из группы, состоящей из пиридин-2-ила, пиразин-2-ила, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила, пиримидин-5-ила, пиридазин-3-ила, 1,3,5-триазин-2-ила, 1,2,4-триазин-3-ила, каждый из которых необязательно замещен одним или более из F, Cl, CN, OH,

$-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и метокси.

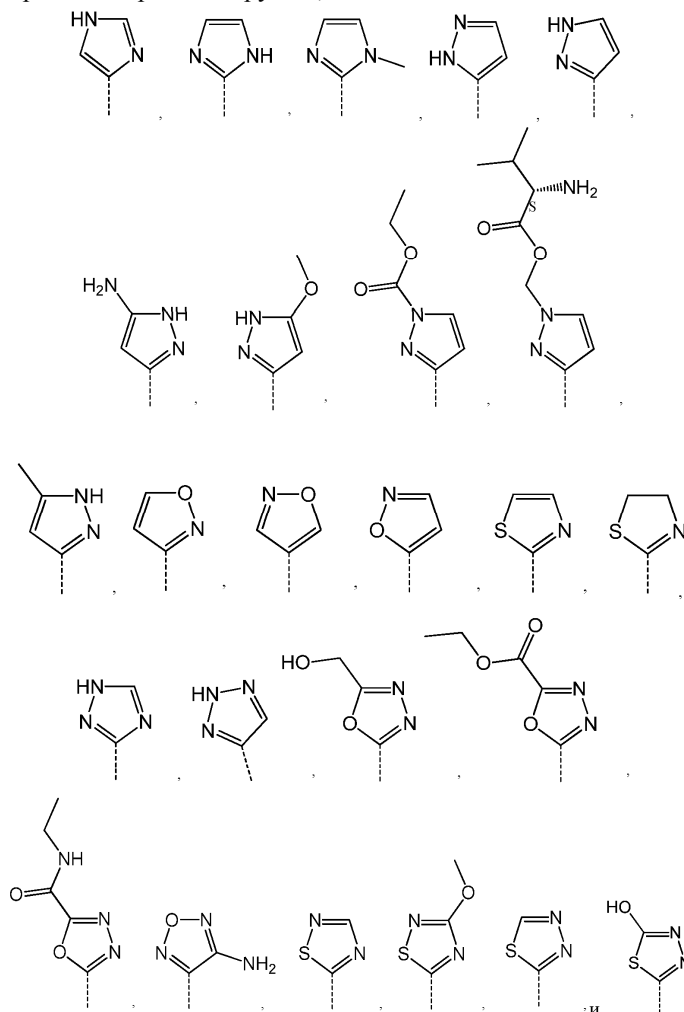
Иллюстративные фрагменты для R^1 выбраны из группы, состоящей из



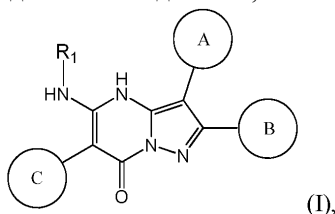
В одном из вариантов реализации R_1 представляет собой 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный OH , amino, алкилом, алкокси и алкоксиалкилом, где указанные алкил, алкокси и алкоксиалкил необязательно замещены одним или более OH , оксо, amino, алкокси и ацилокси. Например, R^1 представляет собой имидазол, пиразолил, изоксазол, триазолил, 4,5-дигидротриазолил, 1H-1,2,4-триазолил, 2H-1,2,3-триазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазол-2-ил, необязательно замещенный OH , amino, алкилом, алкокси, алкоксиалкилом, где указанные алкильная, алкокси и алкоксиалкильная группы необязательно замещены OH , оксо и amino.

В качестве альтернативы согласно другим вариантам реализации R^1 представляет собой имидазол-2-ил, имидазол-4-ил, пиразол-3-ил, пиразол-5-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-4-ил, изоксазол-5-ил, триазол-2-ил, 4,5-дигидротриазол-2-ил, 1H-1,2,4-триазол-3-ил, 2H-1,2,3-триазол-4-ил, 1,3,4-оксадиазол-2-ил, 1,2,5-оксадиазол-3-ил, 1,2,4-тиадиазол-5-ил или 1,3,4-тиадиазол-2-ил, необязательно замещенный OH , amino, алкилом, алкокси, алкоксиалкилом, где указанные алкильная, алкокси и алкоксиалкильная группы необязательно замещены OH , оксо и amino.

Конкретные примеры R¹ выбраны из группы, состоящей из



В настоящем описании также предложены соединения, имеющие общую формулу I



где кольцо А и кольцо В независимо представляют собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амина, карбоксии, CN, оксо, алкила, алкокси и алкиламино, где указанные алкил, алкокси и алкиламино необязательно замещены гидрокси, галогеном, амина, карбоксии, CN и оксо.

В указанном варианте реализации кольцо С представляет собой карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амина, карбоксии, CN, оксо, алкила, алкокси, алкиламино, ацила, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикла или гетероцикла, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, ацил, ациламино, ацилокси, циклоалкокси, карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены гидрокси, галогеном, NH₂, карбоксии, CN, оксо, карбоциклом или гетероциклом, причем указанные карбоцикл и гетероцикл необязательно замещены OH, оксо, амина, галогеном и галогеналкилом.

R₁ представляет собой H или алкил, карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, амина, NO₂, CN, оксо, карбоксии, алкоксикарбонила, алкоксиалкила, аминокарбонила, алкила, ацила, алкокси, алкиламино, арила, аралкила, гетероарила, гетероаралкила, арилокси, аралкокси, гетероарилокси и гетероаралкокси, где указанные алкил, алкокси, алкиламино, алкоксикарбонил, алкоксиалкил, аминокарбонил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, арилокси, аралкокси, гетероарилокси и гетероаралкокси необязательно замещены гидрокси, галогеном, амина, алкиламино, карбоксии, CN или оксо.

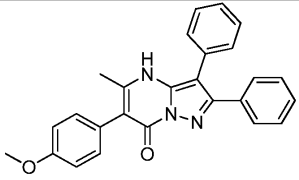
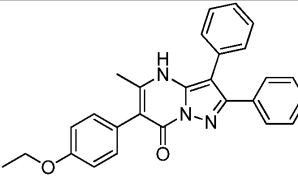
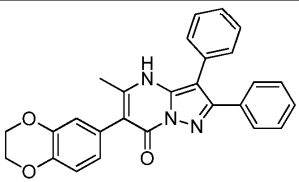
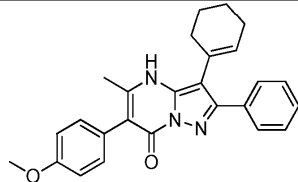
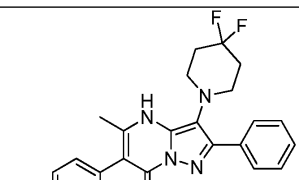
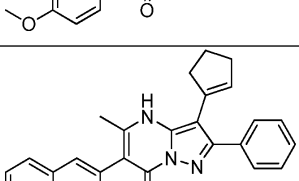
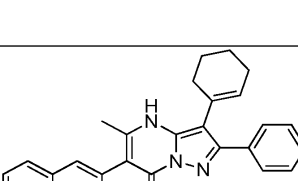
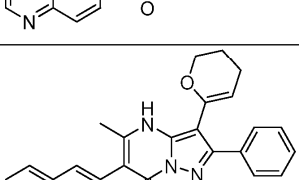
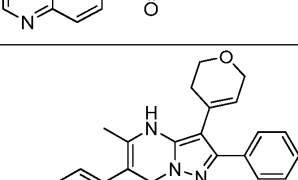
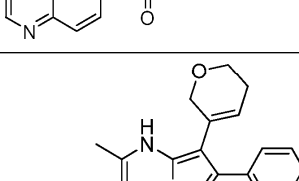
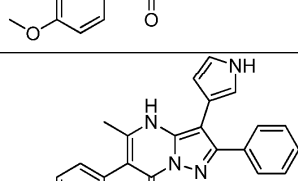
Соединения согласно настоящему описанию также могут содержать одно или более изотопных за-

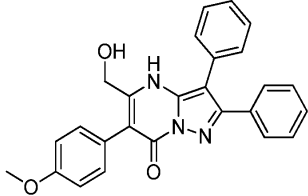
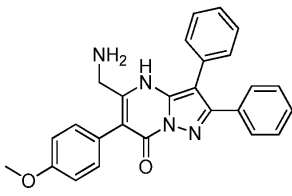
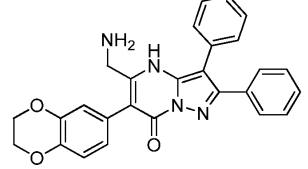
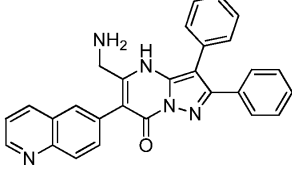
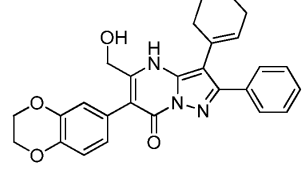
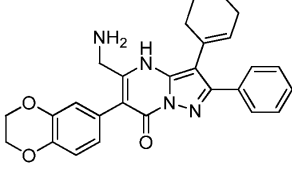
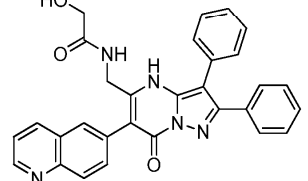
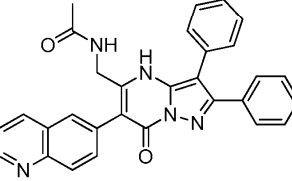
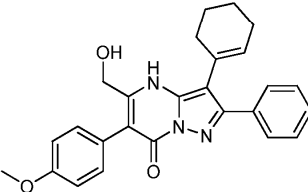
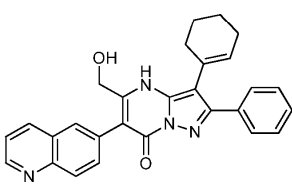
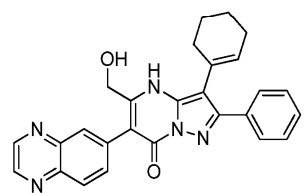
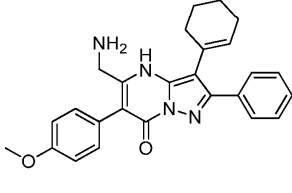
мещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (Т или тритий); С может находиться в любой изотопной форме, включая ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; N может находиться в любой изотопной форме, включая ^{13}N , ^{14}N и ^{15}N ; O может находиться в любой изотопной форме, включая ^{15}O , ^{16}O и ^{18}O ; F может находиться в любой изотопной форме, включая ^{18}F ; и т.п. Например, указанное соединение обогащено конкретной изотопной формой Н, С, N, O и/или F по меньшей мере примерно на 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 или 99%. Такие соединения могут именоваться как "изотопологи" и могут подходить для применения для способов лечения, раскрытых в настоящем описании, или могут подходить для применения для анализов на обнаружение соединения, например для конкурентных анализов для испытания других, не содержащих изотопов соединений. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию содержат изотоп. В одном из вариантов реализации указанный изотоп представляет собой дейтерий.

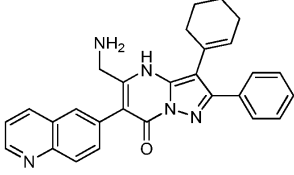
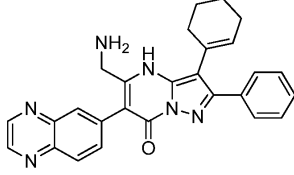
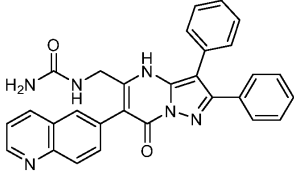
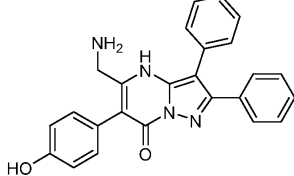
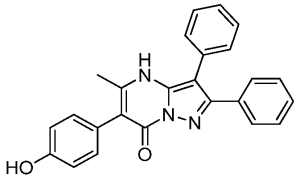
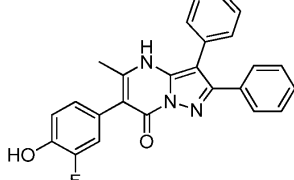
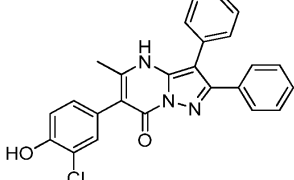
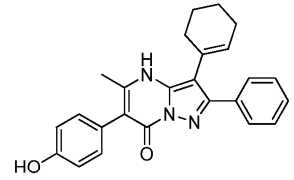
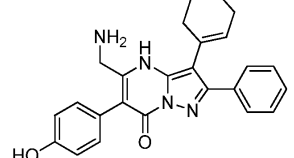
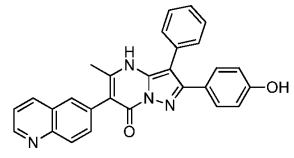
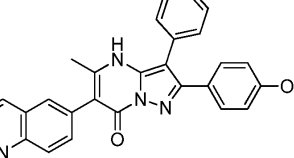
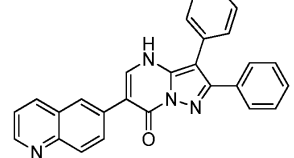
Конкретные соединения, соответствующие формуле IA, или их фармацевтически приемлемые соли включают соединения, приведенные в табл. 1 ниже.

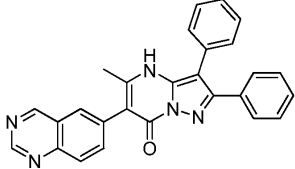
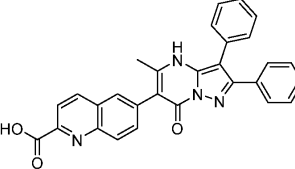
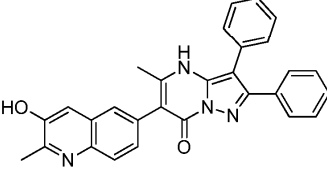
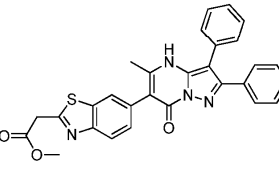
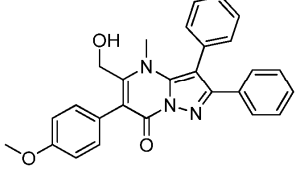
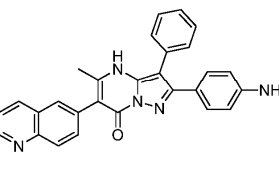
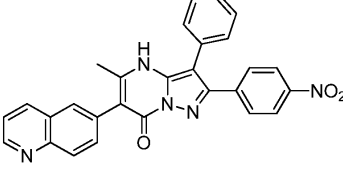
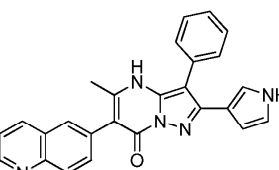
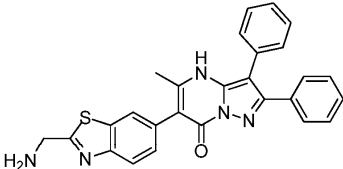
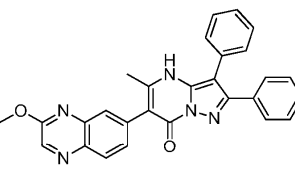
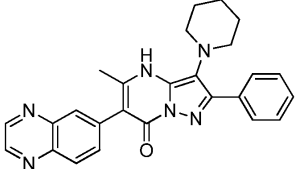
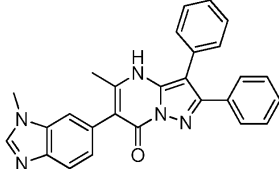
Таблица 1

		204	
205		206	
207		208	

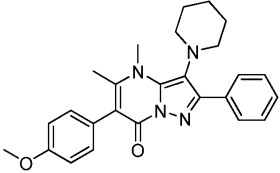
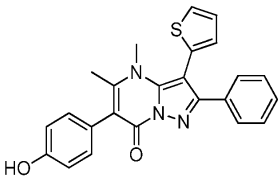
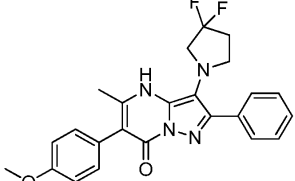
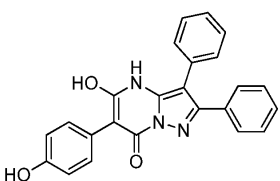
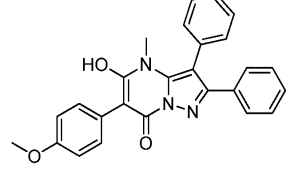
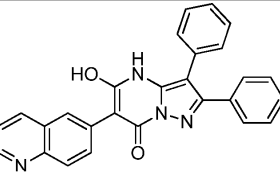
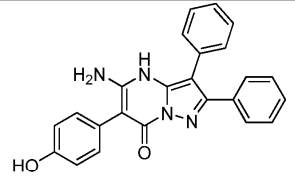
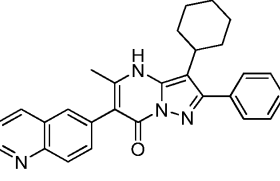
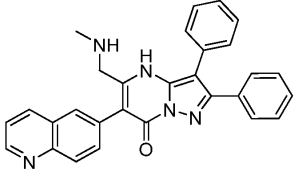
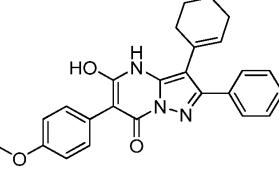
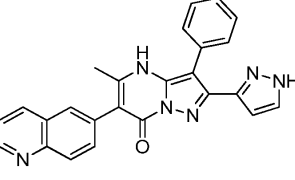
209		210	
211		212	
213			
215		216	
217		218	
219		220	

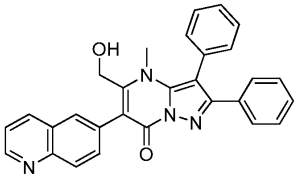
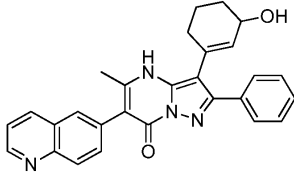
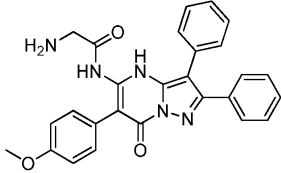
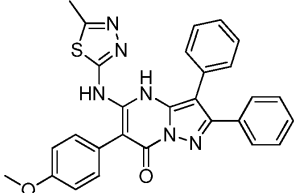
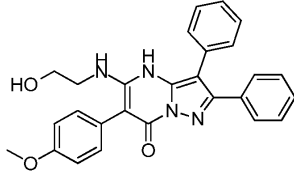
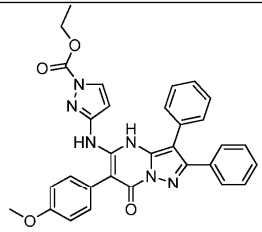
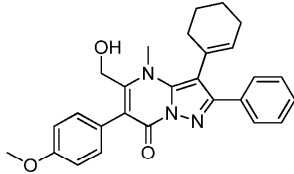
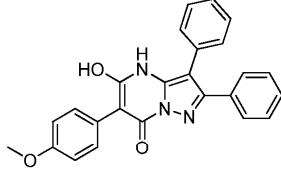
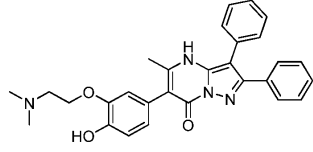
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	

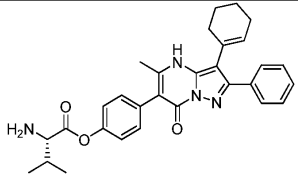
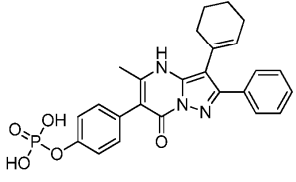
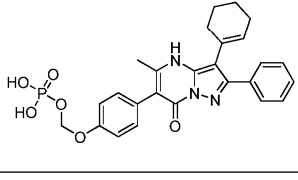
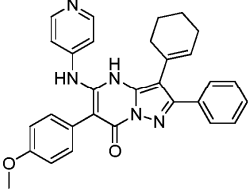
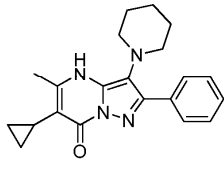
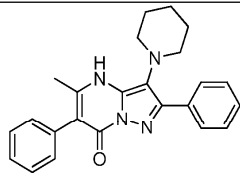
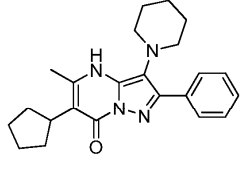
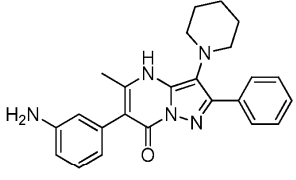
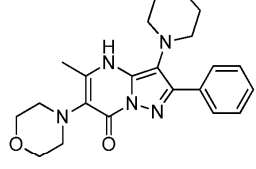
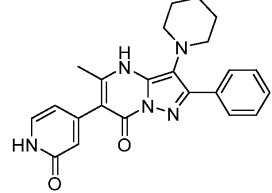
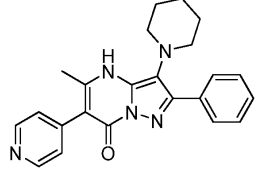
233		234	
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

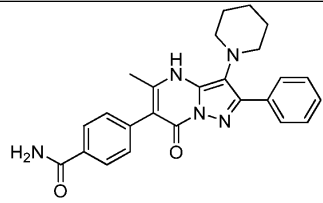
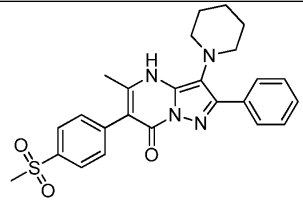
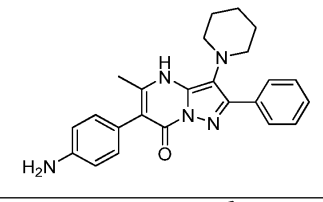
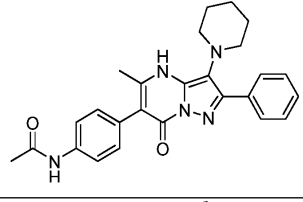
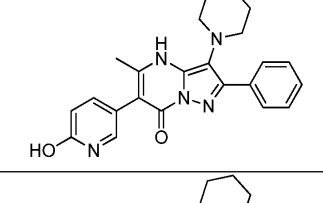
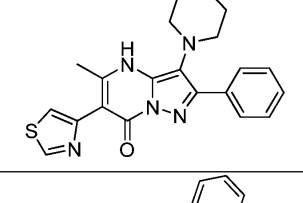
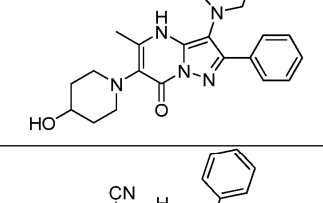
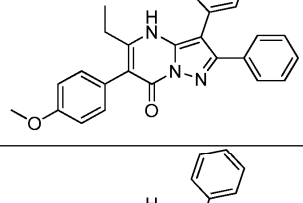
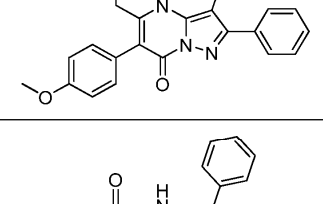
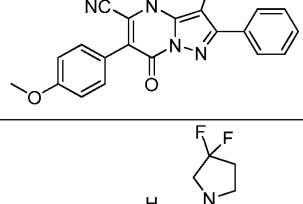
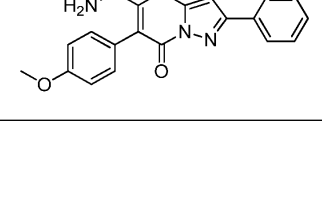
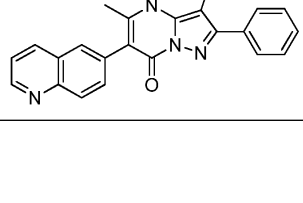
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	

269			
271		272	
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	

281		282	
283			
285		286	
287		288	
		290	
		292	

		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	

305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

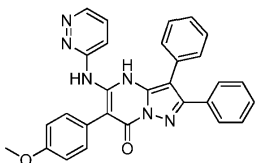
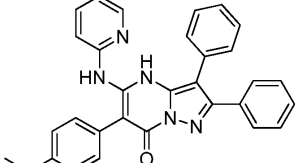
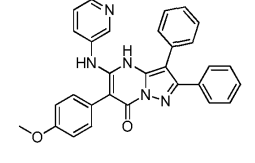
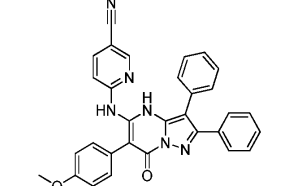
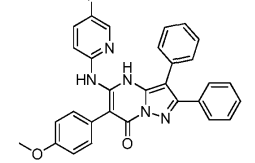
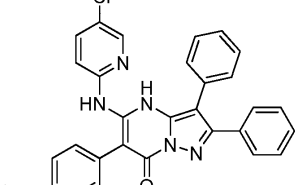
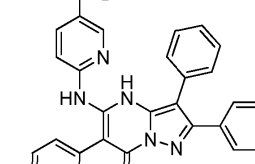
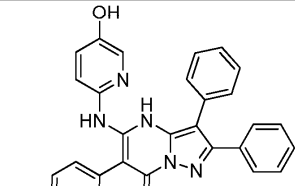
317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	

329		330	
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

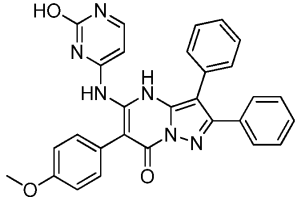
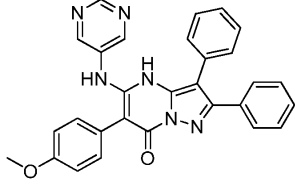
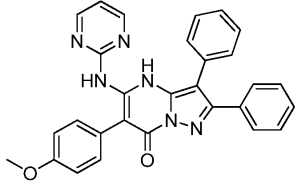
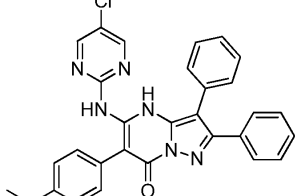
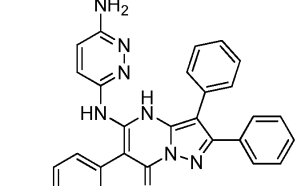
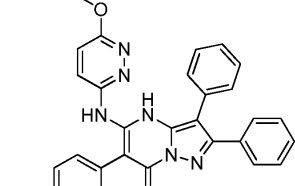
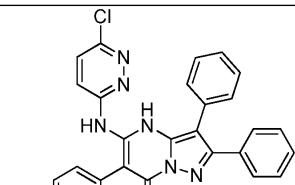
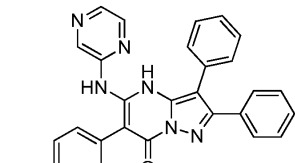
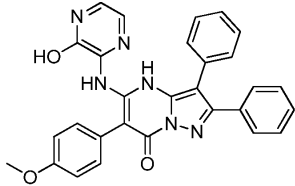
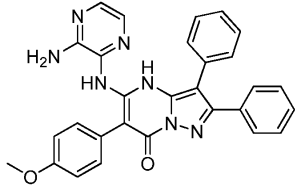
		346	
347		348	
349		350	
351		352	
353		354	
355		356	
		358	

Конкретные соединения, соответствующие формуле IV, или их фармацевтически приемлемые соли включают соединения, приведенные в табл. 2.

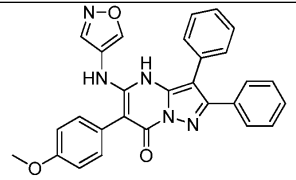
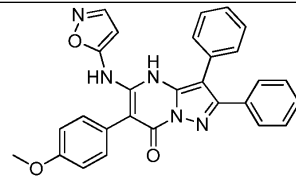
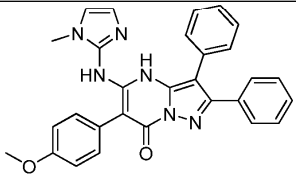
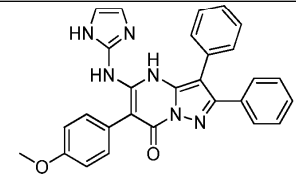
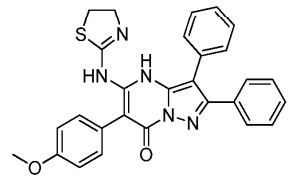
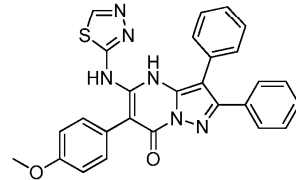
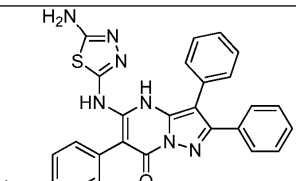
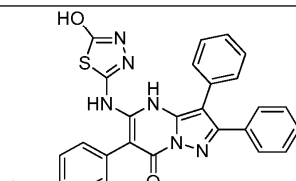
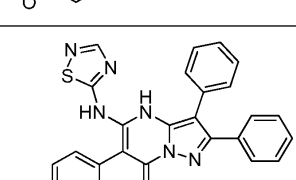
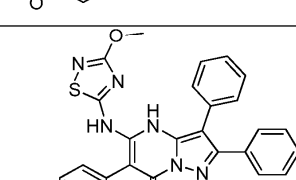
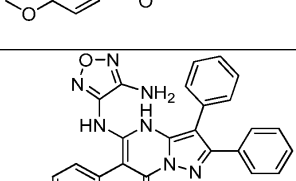
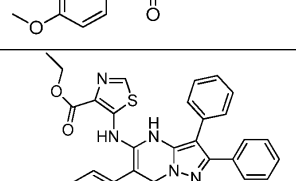
Таблица 2

101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

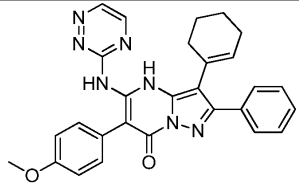
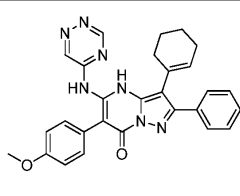
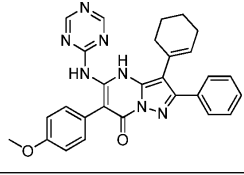
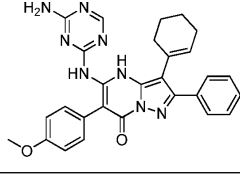
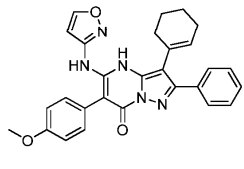
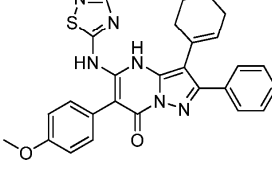
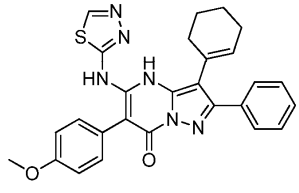
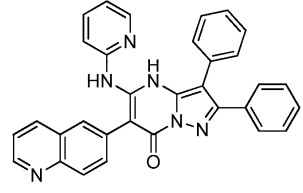
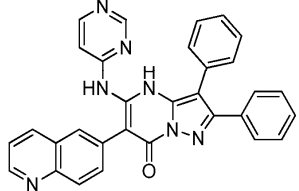
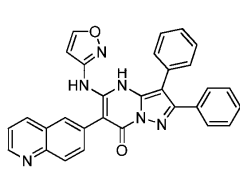
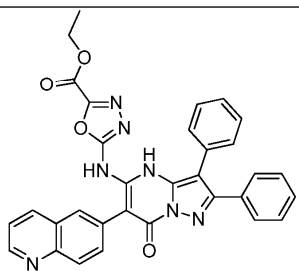
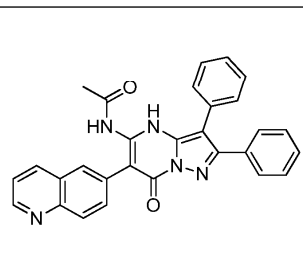
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

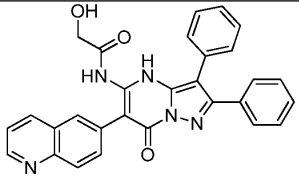
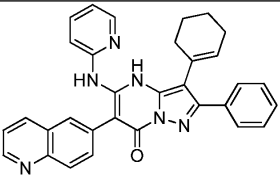
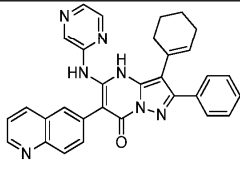
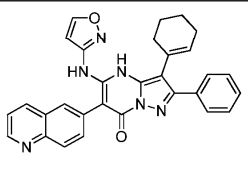
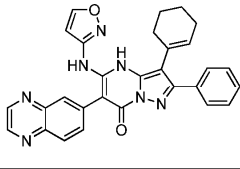
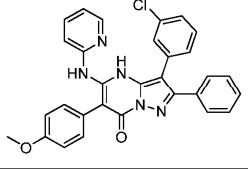
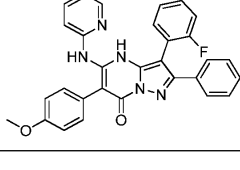
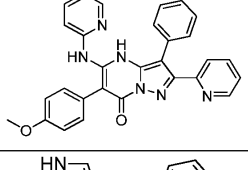
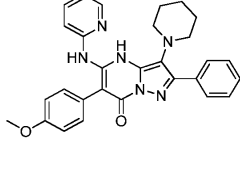
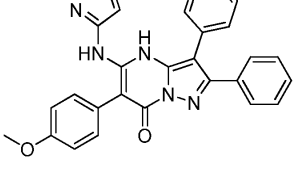
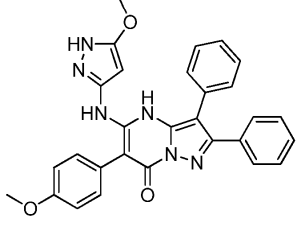
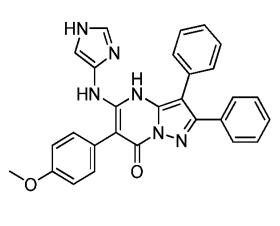
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

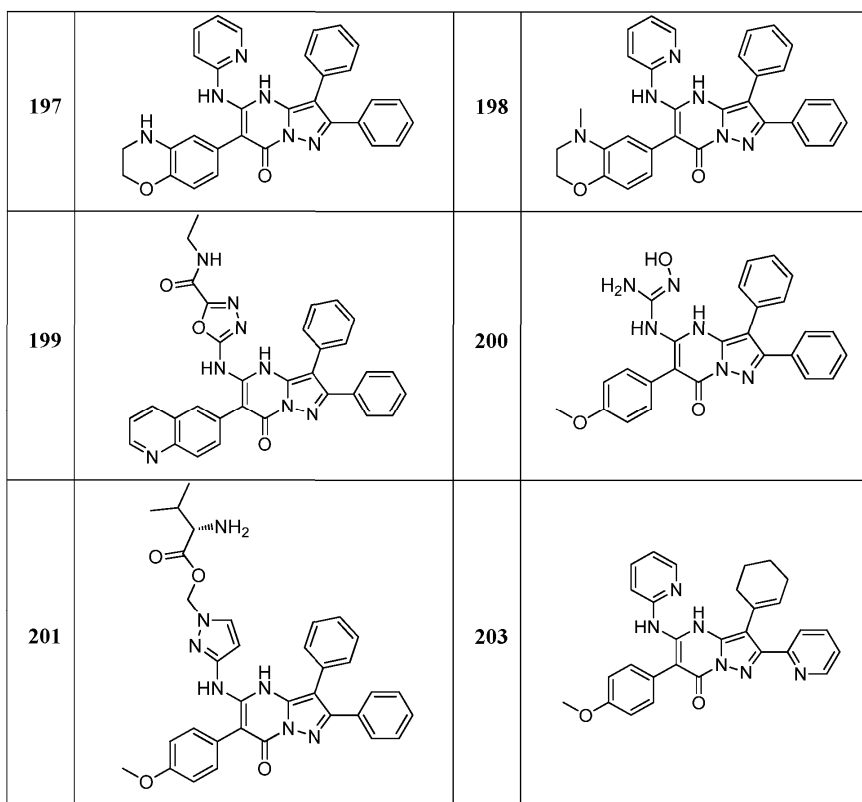
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	
149		150	

151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	

185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	



Настоящее описание также включает пролекарства соединений, описанных выше. Подходящие пролекарства, где это применимо, содержат известные аминоксигнитные и карбоксигнитные группы, которые высвобождаются в физиологических условиях, например, посредством гидролиза, с получением исходного соединения. Конкретный класс пролекарств представляют собой соединения, в которых атом азота в амино-, амидино-, аминоксигнитно-, иминоксилиламино- или гуанидиногруппе замещен гидроксигруппой (ОН), алкилкарбонильной группой (-CO-R^{'''}), алкоксикарбонильной (-CO-OR^{'''}), ацилксилил-алкоксикарбонильной группой (-CO-O-R^{'''}-O-CO-R^{'''}), где R^{'''} представляет собой одновалентную или двухвалентную группу, определенную выше, или группу, имеющую формулу -C(O)-O-CR¹R²-галогеналкил, где R¹ и R² являются одинаковыми или разными и представляют собой H (водород), низший алкил, низший алкокси, циано, галоген, низший алкил или арил. В конкретном варианте реализации атом азота представляет собой один из атомов азота амидиногруппы соединений согласно настоящему описанию. Указанные пролекарственные соединения получают путем проведения реакции описанных выше соединений согласно настоящему описанию с активированным ацильным соединением с целью связать атом азота в соединении согласно настоящему описанию с карбонилем активированного ацильного соединения. Подходящие активированные карбонильные соединения содержат оптимальную уходящую группу, связанную с карбонильным углеродом, и включают ацилгалогениды, ациламины, соли ацилпиридиния, ацилалкоксиды, в частности ацилфеноксины, такие как п-нитрофеноксиацил, динитрофеноксиацил, фторфеноксиацил и дифторфеноксиацил. Как правило, указанные реакции являются экзотермическими, и их проводят в инертных растворителях при пониженных температурах, таких как от -78°C до примерно 50°C. Также указанные реакции обычно проводят в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия или бикарбонат натрия, или органического основания, такого как амин, включая пиридин, триэтиламин и т.д. Один из способов получения пролекарств описан в документе WO 9846576, содержание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения согласно настоящему описанию могут существовать в разных резонансных формах и, таким образом, все такие резонансные формы входят в объем настоящего описания.

Соединения согласно настоящему описанию получают с применением стандартных методов органического синтеза из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов. Следует иметь в виду, что способы синтеза, применяемые при получении соединений согласно настоящему описанию, будут зависеть от конкретных заместителей, присутствующих в соединении, и что могут потребоваться различные стадии защиты и снятия защиты, стандартные в органическом синтезе, но которые могут быть не представлены на следующих общих схемах.

В конкретном варианте реализации соединения согласно настоящему описанию, соответствующие формуле IB, могут быть получены по общей схеме 1.

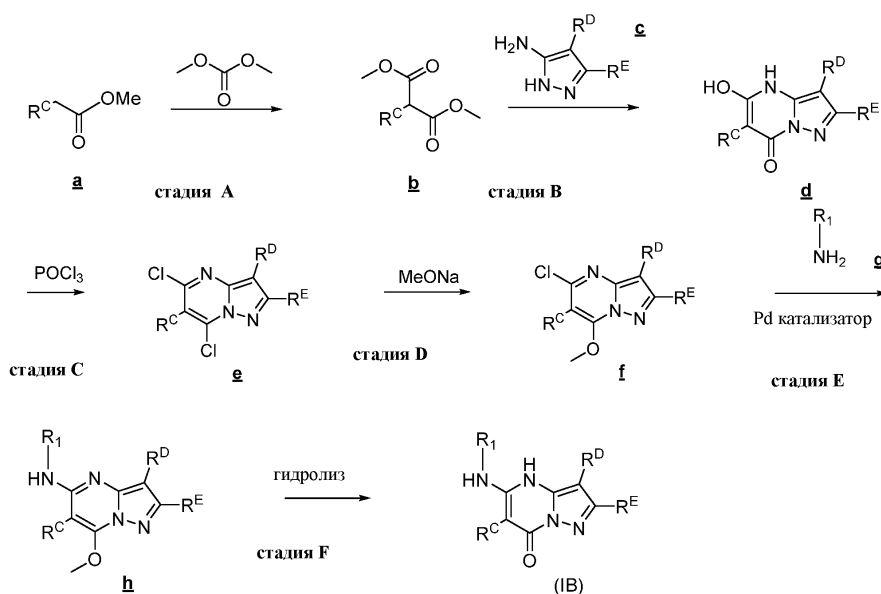


Схема 1

На стадии А схемы 1 ацетатный исходный материал а, содержащий R^C , подвергают реакции с диметилкарбонатом в присутствии подходящего сильного основания, такого как трет-бутоксид калия, с получением диметилмалонатного промежуточного соединения б, которое подвергают реакции в подходящем растворителе, таком как ксилол, с промежуточным соединением с, представляющим собой 1Н-пиразол-5-амин, замещенный R^D и R^E , с получением промежуточного 5-гидроксизамещенного пиразолопиримидинового промежуточного соединения д, содержащего кольца R^C , R^D и R^E . Затем 5-гидроксигруппу преобразуют в хлоргруппу промежуточного соединения е путем проведения реакции с фосфорилхлоридом, который также преобразует 7-кетогруппу в хлоргруппу. На стадии D 7-хлоргруппу преобразуют в метоксигруппу путем проведения реакции промежуточного соединения е с метоксидом натрия с получением промежуточного соединения ф, которое затем на стадии E аминируют по положению 5 пиразолопиримидинового кольца путем проведения реакции с аминовым промежуточным соединением г в присутствии палладиевого катализатора с получением промежуточного соединения h. Наконец, на стадии F 7-метоксигруппу гидролизуют до кетона с получением конечного продукта формулы (IB).

Аминопиразольное промежуточное соединение с из схемы 1 может быть получено с применением стандартных методов органического синтеза из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов. На схеме 2 представлен общий способ получения указанного промежуточного соединения.

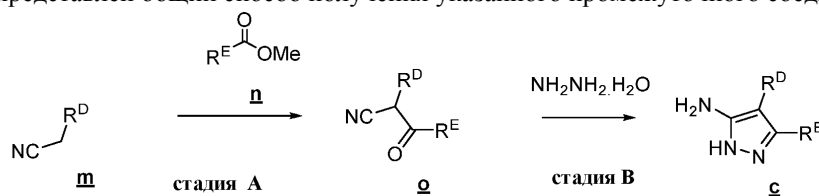
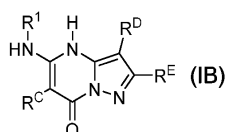


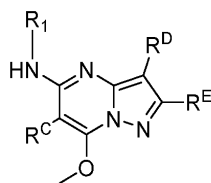
Схема 2

Ацетонитрильное промежуточное соединение m, содержащее R^D , подвергают реакции со сложным эфиром n, содержащим R^E , в присутствии подходящего основного катализатора, такого как гексаметилдисилазид натрия, с образованием 3-оксопропаннитрильного промежуточного соединения о, содержащего как R^D , так и R^E . Затем указанное промежуточное соединение подвергают реакции с гидразингидратом с получением 5-аминопиразольного промежуточного соединения с, которое может быть применено в схеме 1 для получения соединений согласно настоящему описанию.

В одном из аспектов настоящего описания предложен способ получения соединения формулы IA или IB

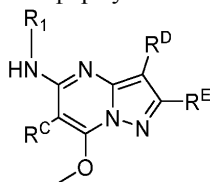


где R^C , R^D , R^E , и R_1 имеют значения, определенные в настоящем описании, (способ) включающий гидролиз соединения формулы h



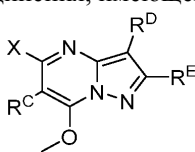
h

Предложен способ получения соединения формулы h



h

включающий проведение реакции соединения, имеющего формулу f



f

где X представляет собой галоген, с амином формулы g

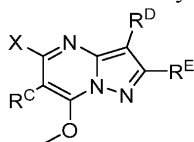


g

где R₁ представляет собой значение, определенное в настоящем описании.

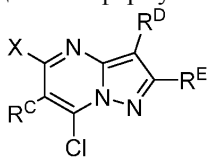
В одном из вариантов реализации X представляет собой Cl. В одном из вариантов реализации указанную реакцию подвергают катализу комплексом палладия, таким как комплекс палладий-ксантфос. Например, реакцию подвергают катализу комплексом Pd(OAc)₂-ксантфос. В одном из вариантов реализации реакцию проводят в диоксановом растворителе.

В другом варианте реализации предложен способ получения соединения формулы f



f

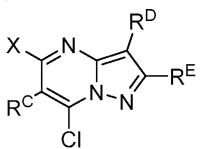
включающий проведение реакции соединения формулы e



e

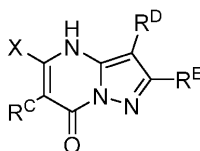
с метоксидом натрия. В одном из вариантов реализации указанную реакцию проводят в метаноле.

В одном из вариантов реализации предложен способ получения соединения формулы e



e

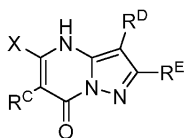
включающий проведение реакции соединения формулы d



d

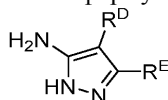
с фосфорилхлоридом. В одном из вариантов реализации указанную реакцию проводят при нагревании.

В одном из вариантов реализации предложен способ получения соединения формулы d



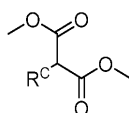
c

включающий проведение реакции соединения формулы c



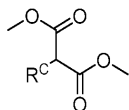
b

с соединением формулы b



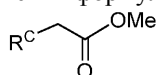
a

В одном из вариантов реализации предложен способ получения соединения формулы b



b

включающий проведение реакции соединения формулы a



a

с диметилкарбонатом.

Способы применения.

Фермент MAT2A катализирует в клетках синтез S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ. Соответственно в другом аспекте настоящего описания предложен способ ингибирования в клетке синтеза SAM из метионина и АТФ, включающий введение в указанную клетку эффективного количества соединения формулы IA или IB или его соли. В другом аспекте настоящего описания соединения формулы IA или IB могут быть применены для идентификации других соединений, которые представляют собой ингибиторы MAT2A, например, в конкурентном анализе на связывание с MAT2A или на ингибирование выработки SAM. Связывание с MAT2A или ингибирование выработки SAM тестируемым соединением, содержащим детектируемую метку, может быть измерено в присутствии и в отсутствие немеченого соединения согласно настоящему описанию.

Было показано, что сверхэкспрессия фермента MAT2A опосредует некоторые виды рака. Соответственно в одном из аспектов настоящего описания предложен способ лечения рака, опосредованного сверхэкспрессией MAT2A, включающий приведение указанного рака в контакт с эффективным количеством соединения формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения заболевания или состояния, опосредованного сверхэкспрессией MAT2A, у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации указанный рак представляет собой нейробластому, карциному кишечника, такую как карцинома прямой кишки, карцинома толстой кишки, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак, карциному пищевода, карциному губы, кар-

циному гортани, карциному гипофаринкса, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, медуллярную карциному щитовидной железы, папиллярную карциному щитовидной железы, почечную карциному, карциному паренхимы почки, карциному яичника, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хориокарциному, карциному поджелудочной железы, карциному предстательной железы, карциному яичка, карциному груди, карциному мочевого пузыря, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроцитомы, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, лимфому Беркитта, острый лимфолейкоз (ОЛЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), Т-клеточный лейкоз взрослых, гепатоцеллюлярную карциному, карциному желчного пузыря, бронхиальную карциному, мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточную карциному легкого, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, меланому хориоидеи, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингиому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому. В одном из вариантов реализации указанный рак представляет собой рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), бронхиолоальвеолярный рак легкого, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичника, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудочно-кишечного тракта (stomach cancer), рак желудка (gastric cancer), рак толстой кишки, рак груди, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, мезотелиому, гепатоцеллюлярный рак, рак желчных путей, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, мультиформную глиобластому, астроцитомы, шванномы, эпендимомы, медуллобластомы, менингиомы, плоскоклеточные карциномы, аденомы гипофиза, включая рефрактерные формы любого из указанных выше видов рака или комбинацию одного или более из указанных выше видов рака.

Метилтиоаденозинфосфорилаза (МТАР) представляет собой фермент, обнаруживаемый во всех нормальных тканях, который катализирует превращение метилтиоаденозина (МТА) в аденин и 5-метилтиорибозо-1-фосфат. Аденин утилизируется с образованием аденозинмонофосфата, а 5-метилтиорибозо-1-фосфат преобразуется в метионин и формиат. Благодаря указанному пути утилизации МТА может служить альтернативным источником пурина, когда синтез пурина *de novo* блокирован, например, антимаболитами, такими как L-аланозин. Во многих злокачественных клетках человека и мыши отсутствует МТАР-активность. Дефицит МТАР обнаруживается не только в клетках культуры ткани, но и при первичных лейкозах, глиомах, меланомах, раке поджелудочной железы, немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), раке мочевого пузыря, астроцитоме, остеосаркоме, раке головы и шеи, миксоидных хондросаркомах, раке яичников, раке эндометрия, раке груди, саркомах мягких тканей, неходжкинских лимфомах и мезотелиомах. В источнике K. Marjon et al., Cell Reports, 15 (2016) 574-587, включенном в настоящее описание посредством ссылки, сообщается, что пролиферация раковых клеток, для которых характерен нулевой уровень МТАР, ингибируется путем подавления экспрессии MAT2A с помощью малых РНК, образующих шпильки (shRNA), что было подтверждено с применением низкомолекулярных ингибиторов MAT2A, таких как ингибиторы согласно настоящему описанию. Рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак, при котором ген МТАР удален, или утрачен, или иным образом инактивирован, или рак, при котором белок МТАР обладает сниженной или нарушенной функцией.

Соответственно в одном из вариантов реализации настоящего описания предложен способ лечения рака с нулевым уровнем МТАР у субъекта, при этом указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР, или отсутствием гена МТАР, или сниженной функцией белка МТАР по сравнению с видами рака, при которых ген МТАР присутствует и полностью функционирует, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации предложен способ лечения рака с нулевым уровнем МТАР у субъекта, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации указанный рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой лейкоз, глиому, меланому, рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак мочевого пузыря, астроцитому, остеосаркому, рак головы и шеи, миксоидную хондросаркому, рак яичника, рак эндометрия, рак груди, саркому мягких тканей, неходжкинскую лимфому или мезотелиому. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак поджелудочной железы. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак мочевого пузыря, меланому, рак головного мозга, рак легкого, рак поджелудочной железы, рак груди, рак пищевода, рак головы и шеи, рак почки, рак толстой кишки, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или мантийноклеточную лимфому (МКЛ). В

одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак поджелудочной железы. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак желудка. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак толстой кишки. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак печени. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой мультиформную глиобластому (МФГ). В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак мочевого пузыря. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак пищевода. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой рак груди. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой НМРЛ. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой МКЛ. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой ДВККЛ. В одном из вариантов реализации рак с нулевым уровнем МТАР представляет собой ОЛЛ.

Геномный анализ клеточных линий с нулевым уровнем МТАР показал, что клеточные линии, которые также содержат мутацию KRAS или мутацию p53, были чувствительны к ингибированию МТ2А. Соответственно в одном из аспектов настоящего описания предложен способ лечения рака у субъекта, где указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии МТАР, или отсутствием гена МТАР, или сниженной функцией белка МТАР, причем указанный способ включает введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IA или IB, при этом указанный рак дополнительно характеризуется наличием мутантного KRAS или мутантного p53. В другом аспекте настоящего описания предложен способ лечения у субъекта рака с нулевым уровнем МТАР при наличии мутантного KRAS или мутантного p53, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации указанный рак представляет собой рак с нулевым уровнем МТАР и с мутантным KRAS. В одном из вариантов реализации указанный рак представляет собой рак с нулевым уровнем МТАР и с мутантным p53. В одном из вариантов реализации указанный рак представляет собой рак с нулевым уровнем МТАР, с мутантным KRAS и мутантным p53.

Термин "мутантный KRAS" или "мутация KRAS" относится к белку KRAS, содержащему активирующую мутацию, которая изменяет его нормальную функцию, и гену, кодирующему такой белок. Например, мутантный белок KRAS может содержать одну аминокислотную замену в положении 12 или 13. В конкретном варианте реализации мутантный KRAS содержит замену G12X или G13X, при этом X представляет собой любое аминокислотное изменение в указанном положении. В конкретном варианте реализации указанная замена представляет собой G12V, G12R, G12C или G13D. В другом варианте реализации заместитель представляет собой G13D. Под "мутантным p53" или "мутацией p53" подразумевают белок p53 (или ген, кодирующий указанный белок), содержащий мутацию, которая ингибирует или устраняет его функцию подавления опухоли. В одном из вариантов реализации указанная мутация p53 представляет собой, Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V или R280K. В одном из вариантов реализации вышеуказанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак поджелудочной железы, рак головы и шеи, рак желудка, рак груди, рак толстой кишки или рак яичника.

Соединения могут быть введены до, одновременно или после применения лучевой терапии или цитостатической или противоопухолевой химиотерапии. Подходящие соединения для цитостатической химиотерапии включают, но не ограничиваются ими,

- (i) антиметаболиты, такие как цитарабин, флударабин, 5-фтор-2'-дезоксисуридин, гемцитабин, гидроксимочевина или метотрексат;
- (ii) ДНК-фрагментирующие агенты, такие как блеомицин;
- (iii) ДНК-сшивающие агенты, такие как хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид или азотистый иприт;
- (iv) интеркалирующие агенты, такие как адриамицин (доксорубин) или митоксантрон;
- (v) ингибиторы синтеза белка, такие как L-аспарагиназа, циклогексимид, пурамицин или дифтерийный токсин;
- (vi) яды топоизомеразы I, такие как камптотecin или топотекан;
- (vii) яды топоизомеразы II, такие как эпоподид (VP-16) или тенипозид;
- (viii) агенты, действие которых направлено на микротрубочки, такие как колцемид, колхицин, паклитаксел, винбластин или винкристин;
- (ix) ингибиторы киназы, такие как флавопиридол, стауроспорин, STI571 (CPG 57148B) или UCN-01 (7-гидроксистауроспорин);
- (x) различные экспериментальные агенты, такие как тиоплатин, PS-341, фенилбутират, ET-18-ОСН₃, или ингибиторы фарнезилтрансферазы (L-739749, L-744832); полифенолы, такие как кверцетин, ресвератрол, пизеатаннол, эпигаллокатехина галлат, теафлавины, флаванолы, процианидины, бетулиновая кислота и их производные;
- (xi) гормоны, такие как глюкокортикоиды или фенретинид;
- (xii) антагонисты гормонов, такие как тамоксифен, финастерид или антагонисты ЛГРГ (лютеинизи-

рующего гормона релизинг-гормон, LHRH).

В конкретном варианте реализации соединения согласно настоящему описанию вводят совместно с цитостатическим соединением, выбранным из группы, состоящей из цисплатина, доксорубина, таксола, таксотера и митомицина С. В конкретном варианте реализации указанное цитостатическое соединение представляет собой доксорубин.

В другом варианте реализации соединения согласно настоящему описанию могут быть применены отдельно в качестве иммуноонкологической терапии или в комбинации с иммуноонкологической терапией. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему описанию вводят до, одновременно или после введения ингибитора контрольных точек иммунитета. В одном из вариантов реализации указанный ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка программируемой гибели клеток 1 (PD-1). В одном из вариантов реализации указанный ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор лиганда 1 белка программируемой гибели клеток (PD-L1). В одном из вариантов реализации указанный ингибитор контрольных точек представляет собой ипилимумаб. В одном из вариантов реализации указанный ингибитор контрольных точек представляет собой пембролизумаб, ниволумаб или атезолизумаб.

Соединения согласно настоящему описанию могут также применяться в комбинации с лучевой терапией. Выражение "лучевая терапия" относится к применению электромагнитного или корпускулярного излучения для лечения новообразований. Лучевая терапия основана на том принципе, что высокая доза облучения, доставляемая в целевую область, приводит к гибели воспроизводящихся клеток как в опухолевой, так и в нормальной ткани. Режим дозирования облучения в общем случае определяется с точки зрения поглощенной дозы облучения (рад), времени и фракционирования и должен быть тщательно определен онкологом. Количество облучения, которое получает пациент, будет зависеть от различных аспектов, но двумя наиболее важными аспектами являются расположение опухоли по отношению к другим критическим структурам или органам тела и степень распространения опухоли.

Примеры радиотерапевтических агентов представлены, вариантами лучевой терапии, известными в данной области техники (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol. 1, 1993), но не ограничиваются ими. Последние достижения в области лучевой терапии включают трехмерную конформную дистанционную лучевую терапию, лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IMRT), стереотаксическую радиохимию и брахитерапию (интерстициальную лучевую терапию), при этом в последнем случае источник излучения помещают непосредственно в опухоль в виде имплантированных "зерен". Указанные новые способы лечения обеспечивают доставку более высоких доз облучения к опухоли, что объясняет их повышенную эффективность по сравнению со стандартной дистанционной лучевой терапией. Ионизирующее излучение с бета-излучающими радионуклидами считается наиболее подходящим для применения в области лучевой терапии вследствие умеренной линейной передачи энергии (ЛПЭ) ионизирующей частицы (электрона) и его промежуточного радиуса действия (обычно несколько миллиметров в ткани). Гамма-лучи обеспечивают доставку более низких доз на гораздо большие расстояния. Альфа-частицы имеют другую крайность: они обеспечивают очень высокую величину ЛПЭ, но имеют чрезвычайно ограниченный радиус действия и, таким образом, должны находиться в тесном контакте с клетками ткани, подлежащей лечению. Кроме того, источники альфа-излучения, как правило, представляют собой тяжелые металлы, что ограничивает возможную химию процесса и представляет чрезмерную опасность в случае утечки радионуклида из обрабатываемой области. В зависимости от характера подлежащей лечению опухоли все виды источников излучения могут быть включены в объем настоящего описания. Кроме того, настоящее описание охватывает разные типы неионизирующего излучения, такие как, например, ультрафиолетовое (УФ) излучение, высокоэнергетический свет видимого спектра, микроволновое излучение (гипертермическая терапия), инфракрасное (ИК) излучение и лазеры. В конкретном варианте реализации настоящего описания применяют УФ-излучение.

Фармацевтические композиции.

Настоящее описание также включает фармацевтические композиции или лекарственные средства, содержащие соединения согласно настоящему описанию и фармацевтически приемлемый носитель, а также способы применения соединений согласно настоящему описанию для приготовления таких композиций и лекарственных средств. Как правило, соединения формулы IA или IB, применяемые в способах согласно настоящему описанию, вводят в состав лекарственной формы путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем pH и при желаемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые нетоксичны для реципиентов в дозировках и концентрациях, применяемых для введения в галеновой форме (galenical administration form). pH полученного состава зависит главным образом от конкретного применения и концентрации соединения и может варьироваться от примерно 3 до примерно 8. Состав в ацетатном буфере при pH 5 представляет собой подходящий вариант реализации. В одном из вариантов реализации ингибирующее соединение для применения согласно настоящему описанию является стерильным. Указанное соединение обычно хранят в виде твердой композиции, хотя приемлемы лиофилизированные составы или водные растворы.

В другом варианте реализации фармацевтические композиции согласно настоящему описанию мо-

гут содержать соединение формулы IA или IB или его фармацевтически приемлемую соль и один или более полимеров в качестве части твердой дисперсии (например, аморфной твердой дисперсии). В одном из вариантов реализации указанная твердая дисперсия дополнительно содержит одно или более поверхностно-активных веществ. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему описанию, представляет собой твердую дисперсию, полученную посредством распылительной сушки. Фармацевтические композиции, содержащие в матрице твердые дисперсии соединения согласно настоящему описанию, могут обеспечивать улучшенные химические и физические свойства и могут быть получены путем формирования гомогенного раствора или расплава соединения согласно настоящему описанию и материала матрицы с последующим отверждением полученной смеси путем ее охлаждения или удаления растворителя. Такие твердые дисперсии могут проявлять повышенную биодоступность при пероральном введении по сравнению с пероральными композициями, содержащими недиспергированное соединение. Дисперсия относится к дисперсной системе, в которой одно вещество, т.е. дисперсная фаза, распределено в виде дискретных единиц в объеме второго вещества (непрерывная фаза или носитель). Размер частиц дисперсной фазы может значительно варьироваться (например, размер коллоидных частиц варьируется от нанометрового до нескольких микрон). Как правило, дисперсные фазы представляют собой твердые вещества, жидкости или газы. В случае твердой дисперсии как дисперсная, так и непрерывная фаза представляют собой твердые вещества. В случае фармацевтических применений твердая дисперсия может содержать кристаллическое терапевтически активное соединение (дисперсная фаза) в аморфном полимере (полимерах) (непрерывная фаза) или в качестве альтернативы аморфное терапевтически активное соединение (дисперсная фаза) в аморфном полимере (непрерывная фаза). Аморфная твердая дисперсия в общем случае относится к твердой дисперсии двух или более компонентов, таких как соединение согласно настоящему описанию и полимер (или несколько полимеров), но которая может содержать и другие компоненты, такие как поверхностно-активные вещества или другие фармацевтические вспомогательные вещества, при этом соединение согласно настоящему описанию находится в аморфной фазе. В некоторых вариантах реализации аморфная твердая дисперсия содержит полимер (полимеры) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющий дисперсную фазу, а соединение согласно настоящему описанию представляет собой непрерывную фазу. В некоторых вариантах реализации аморфная твердая дисперсия содержит полимер(ы) (и необязательно поверхностно-активное вещество), составляющий(ие) непрерывную фазу, а соединение согласно настоящему описанию составляет дисперсную фазу.

Иллюстративная твердая дисперсия представляет собой совместный осадок или совместный расплав соединения согласно настоящему описанию с одним или более полимерами. "Совместный осадок" получают после растворения соединения согласно настоящему описанию и одного или более полимеров в растворителе или смеси растворителей с последующим удалением растворителя или смеси растворителей. Иногда один или более полимеров могут быть суспендированы в растворителе или смеси растворителей. Указанный растворитель или смесь растворителей включают органические растворители и сверхкритическое жидкости. Указанный растворитель или смесь растворителей также могут включать нелетучий растворитель. "Совместный расплав" получают после нагревания соединения согласно настоящему описанию и одного или более полимеров до расплавления, необязательно в присутствии растворителя или смеси растворителей с последующим перемешиванием, удалением по меньшей мере части растворителя, если это применимо и охлаждением до к.т. с выбранной скоростью. В некоторых случаях твердые дисперсии готовят добавлением раствора терапевтически активного соединения и твердых полимеров с последующим перемешиванием и удалением растворителя или смеси растворителей. Для удаления указанного растворителя или смеси растворителей могут быть применены вакуумная сушка, распылительная сушка, сушка на поддоне, лиофилизация и другие способы сушки. Применение любого из указанных способов с применением соответствующих параметров обработки в соответствии с настоящим описанием может обеспечить аморфное состояние конкретного терапевтически активного соединения в конечном продукте, представляющем собой твердую дисперсию.

Композицию согласно настоящему описанию можно будет приготовить, дозировать и вводить способом, согласующимся с надлежащей медицинской практикой. Факторы, рассматриваемые в указанном контексте, включают конкретное нарушение, подвергаемое лечению, конкретное млекопитающее, подвергаемое лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки агента, способ введения, схему введения и другие факторы, известные практикующим врачам. "Эффективное количество" вводимого соединения будет зависеть от подобного рода соображений и представляет собой минимальное количество, необходимое для ингибирования активности MAT2A. Такое количество может быть ниже количества, токсичного для нормальных клеток или млекопитающего в целом. Как правило, начальное фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему описанию, вводимого парентерально, на дозу будет составлять в диапазоне примерно 0,01-2000 мг/кг, например от примерно 0,01 мг/кг до примерно 200 мг/кг, примерно от 0,1 до 20 мг/кг массы тела пациента в сутки, при обычном начальном количестве применяемого соединения от 0,3 до 15 мг/кг/сутки. Пероральные единичные лекарственные формы, такие как таблетки и капсулы, могут содержать от примерно 25 мг до примерно 200 мг соединения согласно настоящему описанию.

Соединение согласно настоящему описанию может быть введено любыми подходящими способами, включая пероральное, местное, чрескожное, парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрилегочное и интраназальное, и, если это необходимо для местного лечения, внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. Пример подходящей пероральной лекарственной формы представляет собой таблетку, содержащую примерно 1, 2, 5, 10, 15, 25, 50, 100, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750 или 2000 мг соединения согласно настоящему описанию.

Примеры

Приведенные ниже примеры обеспечивают более полное понимание настоящего изобретения. Тем не менее их не следует рассматривать как ограничение объема изобретения. Реагенты и растворители получали из коммерческих источников и использовали без дополнительной обработки.

Сокращения и список терминов.

безв.	безводный
вод.	водный
мин	минута(ы)
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль(и)
мол	моль(моли)
МС	масс-спектрометрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ТСХ	тонкослойная хроматография
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
КТ(к.т.)	комнатная температура
Спектр.	
Гц	герц
δ	химический сдвиг
J	Константа взаимодействия
s	синглет
d	дублет
t	триплет
q	квартет
m	мультиплет
br	широкий
qd	квартет дублетов
dquin	дублет квинтетов
dd	дублет дублетов
dt	дублет триплетов

Растворители реагенты.

CHCl ₃	хлороформ
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	диметилформамид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этиловый спирт
EtOAc	этилацетат
EA(ЭА)	этилацетат
MeOH	метиловый спирт
MeCN	Ацетонитрил
PE (ПЭ)	петролейный эфир
ТГФ	Тетрагидрофуран
AcOH	уксусная кислоты
HCl	хлороводородная (соляная) кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
KOH	гидроксид калия
NaOH	гидроксид натрия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
ТФУК(ТФУК)	трифторуксусная кислота
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NaBH ₄	Борогидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
LiHMDS	гексаметилдисилиламид лития
NaHMDS	гексаметилдмсилиламид натрия
LAH	алюмогидрид лития
NaBH ₄	борогидриднатрия
LDA	диизопропиламид лития
Et ₃ N	триэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
NH ₄ OH	гидроксид аммония
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
HATU	<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетра-метилурония
Xphos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфанил)-1,1'-бинафтил

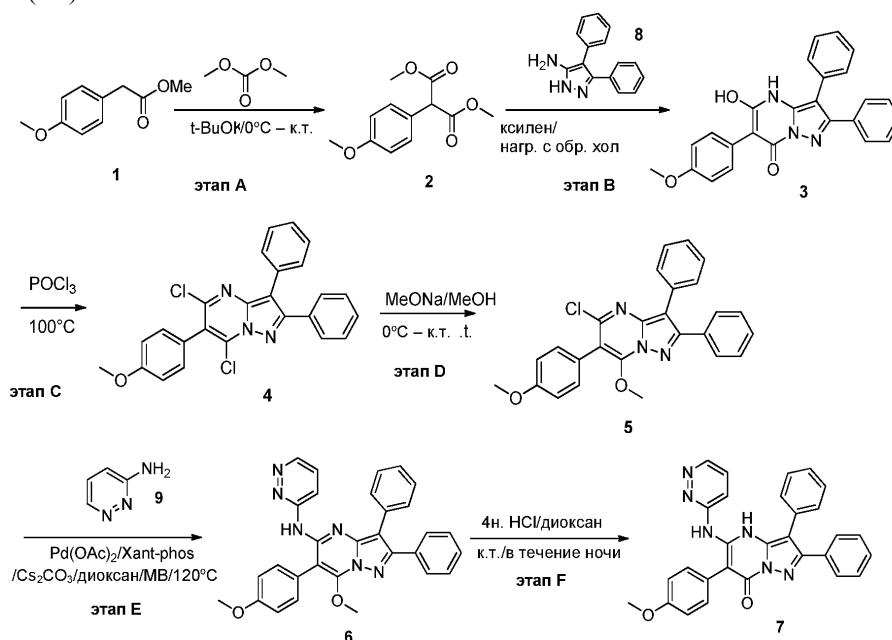
Пример 1. Синтез соединений.

Общие замечания об экспериментах.

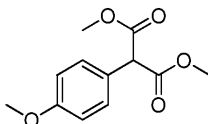
В приведенных ниже примерах реагенты (химические вещества) приобретали в коммерческих источниках (таких как Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI и Shanghai Chemical Reagent Company) и использовали без дальнейшей очистки. Флэш-хроматографию проводили на устройстве Ez Purifier III с применением колонки с силикагелем (размер частиц 200-300 меш). Для аналитической и препаративной тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины HSGF 254 (толщина 0,15-0,2 мм, Shanghai Anbang Company, Китай). Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на устройстве Bruker AMX-400 NMR (Bruker, Швейцария). Химические сдвиги регистрировали в частях на миллион (ppm, δ) в сторону слабого поля от третраметилсилана. Масс-спектры получали с ионизацией электрораспылением (ESI) на масс-спектрометре Waters LCT TOF (Waters, США). ВЭЖХ-хроматограммы снимали на хроматографе для жидкостной хроматографии Agilent 1200 (Agilent, США, колонка: Ultimate 4,6×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: 0,1% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил). Реакции

под действием микроволнового излучения проводили на микроволновом синтезаторе Initiator 2,5 (Biotage, Швеция).

Соединение 101. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридазин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



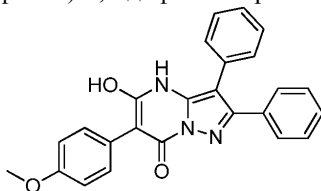
Этап А. Диметил-2-(4-метоксифенил)малонат.



К диметилкарбонату (3,2 л) медленно добавляли t-BuOK (500 г) при 0°C и перемешивали смесь в течение 1 ч при к.т. Затем по каплям добавляли метил-2-(4-метоксифенил)ацетат (400 г) добавляли в течение 2 ч и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию гасили водой (1,5 л), а затем экстрагировали этилацетатом (1 л×3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1л), сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (20/1~5/1), в результате чего получали целевой продукт в виде белого твердого вещества (400 г).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,33 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 6H).

Этап В. 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

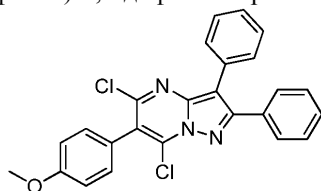


Смесь 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин 8 (470 г, 2 моль) и диметил-2-(4-метоксифенил)-малоната 2 (571 г, 2,4 моль, 1,2 экв.) в ксилене (5 л) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Белый осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (5 л), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (610 г), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,57 (br. s, 1H), 7,26 - 7,49 (m, 12H), 6,90 - 6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 410,2 (M+H)⁺.

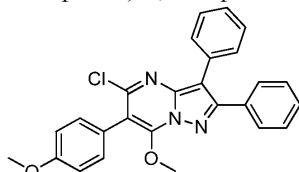
Этап С. 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н, 6Н)-диоксан (300 г, 0,73 моль) и оксихлорид фосфора (1200 мл, 12,90 моль) добавляли во флакон объемом в литр. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. ТСХ показывала завершение реакции. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом, а остаток растворяли в ДХМ (500 мл). Смесь добавляли по каплям в MeOH (2500 мл) при 0°C. В ходе добавления образовывалась желтая суспензия. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, собирали осадок фильтрацией и сушили под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (290 г), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 446,1, 448,1 (M+H)⁺.

Этап D. 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.

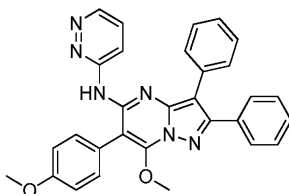


5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин 4 (1,78 кг, 4 моль) и ДХМ (20 л) добавляли в реактор объемом 30 л. Эту смесь охлаждали до -10°C. По каплям добавляли метоксид натрия (1,48 л, 8 моль, 30% в MeOH) таким образом, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. ТСХ показывала завершение реакции. Добавляли смесь лед-вода (10 л) при к.т. в течение 1 ч. Органический слой собирали, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (5л×1). Объединенные органические слои сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ (15 л) и добавляли MeOH (60 л). Мутную жидкость перемешивали при к.т. в течение 3 ч, собирали осадок фильтрацией и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке промежуточное соединение 5 в виде желтого твердого вещества (1,35 кг).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,66-7,73 (m, 2H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 8H), 7,00-7,09 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 442,1 (M+H)⁺.

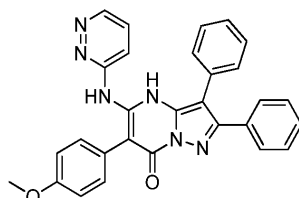
Этап E. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиридазин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Суспензию промежуточного соединения 5, 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина, (600 мг, 1,36 ммоль), 3-аминопиридазина (258 мг, 2,72 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (61 мг, 0,27 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (197 мг, 0,34 ммоль, 0,25 экв.) и Cs₂CO₃ (890 мг, 2,72 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 6 в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 501,0 (M+H)⁺.

Этап F. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридазин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



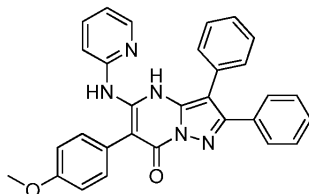
Раствор промежуточного соединения 6 (360 мг, 0,72 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 7.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 15,25 (br. s., 1H), 9,21 (br. s., 1H), 8,86 (br. s., 1H), 7,63 (br. s., 2H), 7,44-7,58 (m, 4H), 7,28-7,44 (m, 8H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 486,9 (M+H)⁺.

Соединения ниже получали в соответствии с процедурой для соединения 101, этапами Е и F, используя в качестве исходного материала промежуточное соединение 5. Этап Е осуществляли с применением подходящего амина 9, основания (Cs₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃ и т.д.) и катализатора/лиганда при термическом нагревании или нагревании под действием микроволнового излучения, в 1,4-диоксане, если не указано иное. Этап F проводили с применением 5 мл 4 НСl в диоксане, если не указано иное. Очистку осуществляли с применением способов, указанных в примере 101, если не указано иное.

Соединение 102. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), пиридин-2-амин (213 мг, 2,26 ммоль), Pd(OAc)₂ (50 мг, 0,23 ммоль), Xantphos (165 мг, 0,28 ммоль) и Na₂CO₃ (240 мг, 2,26 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

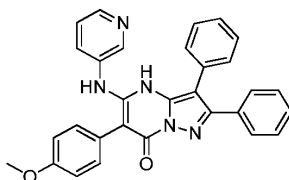
ЖХ-МС: m/z 500,0 (M+H)⁺.

Этап F. 7-Метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (300 мг, 0,6 ммоль) растворяли в смеси HCl/1,4-диоксан (5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (CH₂Cl₂) (3×1 мл), в результате чего получали желтое твердое вещество. Затем твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 3 мл). Через 3 мл добавляли NH₃-MeOH, перемешивали раствор при к.т. в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ТРИФТОРУКСУСНАЯ КИСЛОТА-d): δ 8,05- 8,15 (m, 1H), 7,79 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,46-7,56 (m, 6H), 7,36-7,46 (m, 4H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,16 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,97 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 486,2 (M+H)⁺.

Соединение 103. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-3-иламино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), пиридин-3-амин (117 мг, 1,24 ммоль), Pd(OAc)₂ (25 мг, 0,113 ммоль), Xantphos (131 мг, 0,226 ммоль), Cs₂CO₃ (737 мг, 2,26 ммоль) в диоксане (20 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

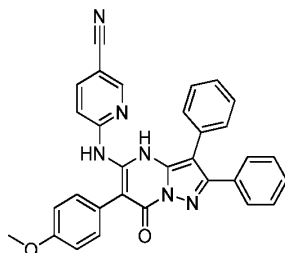
ЖХ-МС: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиридин-3-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (150 мг, 0,309 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в насыщенном растворе HCO₃, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-3-иламино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,48 (br. s., 1H), 8,30 (br. s., 1H), 8,10 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,71 (br. s., 1H), 7,46 (br. s., 3H), 7,14-7,41 (m, 11H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 486,2 (M+H)⁺.

Соединение 104. 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропирозоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)никотинитрил.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (300 мг, 0,68 ммоль), 6-аминоникотинитрил (161,7 мг, 1,36 ммоль), диацетат палладия (30,5 мг, 0,14 ммоль), Xantphos (117,8 мг, 0,20 ммоль) и карбо-

нат цезия (553,0 мг, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при нагревании до 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота.

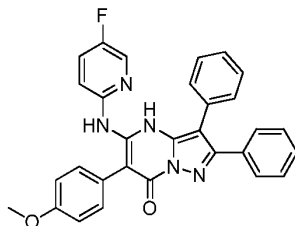
ЖХ-МС: m/z 525,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 6-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)никотинонитрила (40 мг, 0,07 ммоль) в растворе HCl (1,0 М в 1,4-диоксане, 6 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь концентрировали и добавляли NH₄OH (5 мл) с получением 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)никотинонитрила.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,21 (br. s., 1H), 9,53 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,11 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,50-7,62 (m, 4H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 511,3 (M+H)⁺.

Соединение 105. 5-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (220 мг, 0,5 ммоль), 5-фторпиридин-2-амин (112 мг, 1,0 ммоль), Pd(OAc)₂ (56 мг, 0,25 ммоль), Xantphos (173 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (117 мг, 1,1 ммоль) в диоксане (20 мл) при нагревании до 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

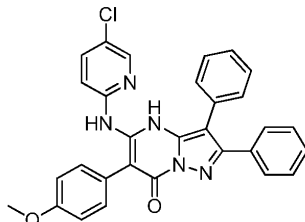
ЖХ-МС: m/z 518,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору N-(5-фторпиридин-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (50 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в насыщенном растворе NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт 5-((5-фторпиридин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,87 (br. s., 1H), 9,08 (s, 1H), 7,94-8,07 (m, 1H), 7,71-7,88 (m, 1H), 7,50-7,64 (m, 4H), 7,38-7,44 (m, 6H), 7,29-7,35 (m, J=8,5 Гц, 2H), 6,99-7,10 (m, J=8,5 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 503,9 (M+H)⁺.

Соединение 106. 5-((5-хлорпиридин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,45 ммоль), 5-хлорпиридин-2-амин (135 мг, 0,9 ммоль), Pd(OAc)₂ (51 мг, 0,23 ммоль), Xantphos (156 мг, 0,27 ммоль) и Na₂CO₃ (105 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂.

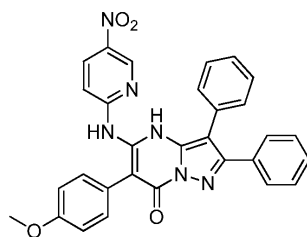
ЖХ-МС: m/z 533,9, 535,9 (M+H)⁺.

Этап F. N-(5-хлорпиридин-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в HCl-1,4-диоксан (5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (CH₂Cl₂) (3 мл), в результате чего получали желтое твердое вещество. Затем твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 2 мл). После добавления 1 мл NH₃-MeOH раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,72 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,49-7,66 (m, 4H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 9H), 7,32 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,2 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 519,9, 521,9 (M+H)⁺.

Соединение 107. 6-(4-метоксифенил)-5-((5-нитропиридин-2-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), 5-нитропиридин-2-амин (472 мг, 3,39 ммоль, 3 экв.) и Pd(OAc)₂ (51 мг, 0,23 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (262 мг, 0,45 ммоль, 0,4 экв.) и Na₂CO₃ (360 мг, 3,394 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали до 100°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч в атмосфере N₂.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,03 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,55-8,66 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,43-7,54 (m, 9H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

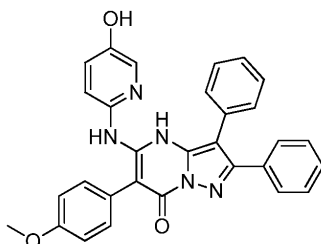
ЖХ-МС: m/z 545,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(5-нитропиридин-2-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (50 мг, 0,092 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом остаток растворяли в 7 н. амине в метаноле и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-((5-нитропиридин-2-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,95 (br. s., 1H), 9,82-9,91 (m, 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,45 (br. s., 1H), 7,54 (dd, J=6,18, 2,96 Гц, 4H), 7,37-7,45 (m, 5H), 7,33 (m, J=8,86 Гц, 2H), 7,02 (m, J=8,60 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 531,0 (M+H)⁺.

Соединение 108. 5-(5-гидроксипиридин-2-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (160 мг, 0,362 ммоль), 5-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиридин-2-амин (162 мг, 0,724 ммоль), ацетат палладия (II) (16 мг, 0,0724 ммоль), Xantphos (84 мг, 0,145 ммоль) и карбонат натрия (77 мг, 0,724 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере азота.

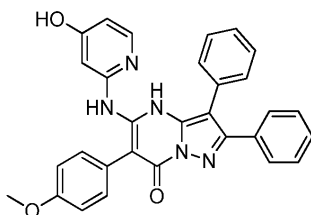
ЖХ-МС: m/z 630,3 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N-(5-(трет-бутилдиметил-силилокси)пиридин-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (80 мг, 0,127 ммоль) и раствора HCl (4 н. в диоксане, 10 мл) перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Затем в смесь добавляли концентрированную HCl (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Смесь нейтрализовали раствором аммиака (7N в метаноле) до pH 7, в результате чего получали 5-(5-гидроксипиридин-2-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ТФУК-d): δ 7,71-7,80 (m, 1H), 7,57 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,44-7,54 (m, 7H), 7,30-7,43 (m, 4H), 7,18 (d, J=9,46 Гц, 1H), 7,13 (d, J=8,54 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,4 (M+H)⁺.

Соединение 109. 5-((4-гидроксипиридин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (80 мг, 0,18 ммоль), 2-аминопиридин-4-ол (30 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (6,1 мг, 0,03 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (15,7 мг, 0,03 ммоль, 0,15 экв.)

и Cs₂CO₃ (120 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) при 110°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового облучения в атмосфере N₂.

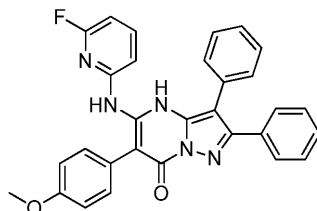
ЖХ-МС: m/z 516,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 2-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиридин-4-ола (40 мг, 0,08 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,54-7,44 (m, 6H), 7,44-7,34 (m, 4H), 7,11 (s, 2H), 6,72 (m, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,0 (M+H)⁺.

Соединение 110. 5-((6-фторпиридин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,45 ммоль), 6-фторпиридин-2-амин (101 мг, 0,9 ммоль), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль), Xantphos (65 мг, 0,11 ммоль) и Cs₂CO₃ (293 мг, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂.

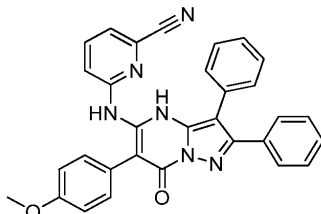
ЖХ-МС: m/z 518,1 (M+H)⁺.

Этап F. N-(6-фторпиридин-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (120 мг, 0,23 ммоль) растворяли в HCl-1,4-диоксан (5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (CH₂Cl₂) (3 мл), в результате чего получали желтое твердое вещество. Затем твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 2 мл). После добавления 1 мл NH₂-MeOH раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7.

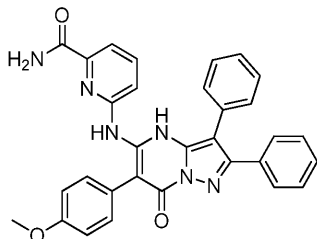
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,33 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,86 (q, J=8,4 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,34-7,48 (m, 8H), 7,32 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 503,9 (M+H)⁺.

Соединение 111. 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинонитрил.



Соединение 112. 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинамид.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (800 мг, 1,8 ммоль), 6-аминопиколинонитрил (281 мг, 2,36 ммоль, 1,3 экв.) и Pd(OAc)₂ (61,2 мг, 0,27 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (157,4 мг, 0,27 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (1,2 г, 3,63 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) при 110°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения в атмосфере N₂.

ЖХ-МС: m/z 524,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 6-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинонитрила (220 мг, 0,42 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч, в результате чего получали указанные в заголовке соединения 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинонитрил и 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинамид.

6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинонитрил.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,69 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,87 (dd, J=8,8, 7,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 7H), 7,32 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

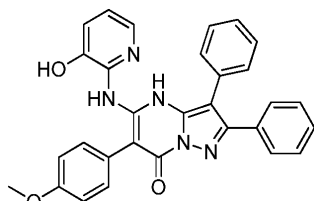
ЖХ-МС: m/z 510,9 (M+H)⁺.

6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиколинамид.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 4H), 7,37 (m, 10H), 7,19 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 529,0 (M+H)⁺.

Соединение 113. 5-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-6-(4-метокси-фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

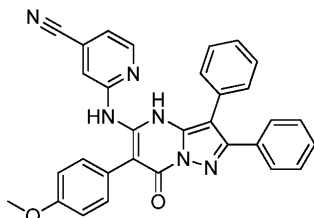


Суспензию промежуточного соединения 5 (200 мг, 0,452 ммоль), 3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиридин-2-амин (202 мг, 0,904 ммоль), ацетата палладия (II) (31 мг, 0,136 ммоль), Xantphos (157 мг, 0,272 ммоль) и карбоната натрия (96 мг, 0,904 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, в результате чего получали 5-(3-гидроксипиридин-2-иламино)-6-(4-метокси-фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ТФУК-d): δ 8,33 (d, J=8,33 Гц, 1H), 7,99 (d, J=5,10 Гц, 1H), 7,56-7,71 (m, 8H), 7,48-7,54 (m, 4H), 7,42 (dd, J=8,33, 5,91 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,60 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,4 (M+H)⁺.

Соединение 114. 2-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)изоникотинонитрил.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,452 ммоль), и 2-аминоизоникотинонитрил (108 мг, 0,9 ммоль), и Pd(OAc)₂ (102 мг, 0,434 ммоль), Xantphos (315 мг, 0,54 ммоль) и Cs₂CO₃ (327 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 1 ч микроволновым излучением в атмосфере N₂.

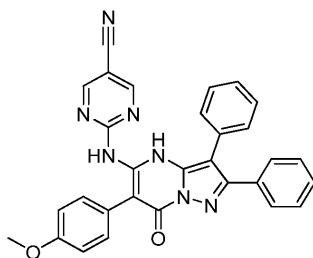
ЖХ-МС: m/z 525,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 2-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)изоникотинонитрила (15 мг, 0,03 ммоль) в растворе HCl (4 М в диоксане, 1 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали раствором NH₃ (7 М в метаноле) до pH 7-8, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-(2-метоксипиримидин-4-иламино)-2,3-дифенил пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,25 (d, J=5,37 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49-7,63 (m, 4H), 7,37-7,47 (m, 7H), 7,34 (m, J=8,60 Гц, 2H), 7,06 (m, J=8,60 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 511,2 (M+H)⁺.

Соединение 115. 2-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

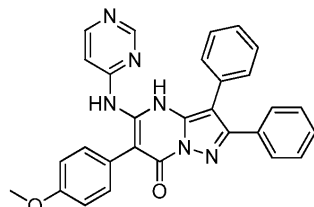


Смесь промежуточного соединения 5 (200 мг, 0,452 ммоль) и 2-аминопиримидин-5-карбонитрила (108 мг, 0,904 ммоль), а Pd(OAc)₂ (31 мг, 0,136 ммоль), Xantphos (157 мг, 0,272 ммоль) и Na₂CO₃ (96 г, 0,904 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, в результате чего получали 2-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиримидин-5-карбонитрил.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,77 (bs, 1H), 10,27 (bs, 1H), 8,88 (s., 2H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,32 (d, J=7,63 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,54 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,24 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 512,2 (M+H)⁺.

Соединение 116. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиримидин-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (440 мг, 1 ммоль), пиримидин-4-амин (190 мг, 2 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (22 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (390 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

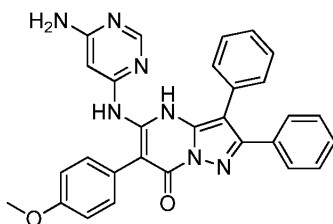
ЖХ-МС: m/z 501,5 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиримидин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (260 мг, 0,52 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,13 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,25-7,42 (m, 7H), 7,18 (d, J=6,4 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 487,0 (M+H)⁺.

Соединение 117. 5-((6-аминопиримидин-4-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (237 мг, 0,538 ммоль), пиримидин-4,6-диамин (118,2 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (60 мг, 0,269 ммоль, 0,5 экв.), Xantphos (186,5 мг, 0,322 ммоль, 0,6 экв.) и Na₂CO₃ (125 мг, 1,184 ммоль, 2,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂.

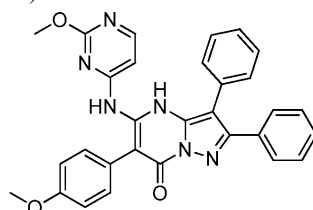
ЖХ-МС: m/z 516,5 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N4-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиримидин-4,6-диамина (90 мг, 0,17 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,54 (br. s., 1H), 9,94 (br. s., 1H), 8,27 (s, 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,98 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,02 (br. s., 1H), 3,78 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,9 (M+H)⁺.

Соединение 118. 6-(4-метоксифенил)-5-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (300 мг, 0,67 ммоль), 2-метоксипиримидин-4-амин (169 мг, 1,25 ммоль), Pd(OAc)₂ (48 мг, 0,067 ммоль), Xantphos (72 мг, 0,13 ммоль), Cs₂CO₃ (409 мг, 1,25 ммоль) в диоксане (20 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

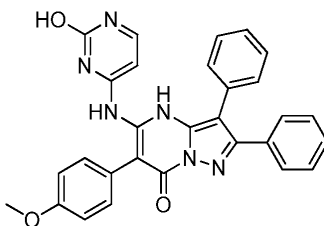
ЖХ-МС: m/z 531,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (100 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в насыщенном растворе NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-метоксифенил)-5-((2-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ТФУК): δ 8,30 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 7,40-7,63 (m, 8H), 7,27 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,04 (d, J=7,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,48 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 517,0 (M+H)⁺.

Соединение 119. 5-(2-гидроксипиримидин-4-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

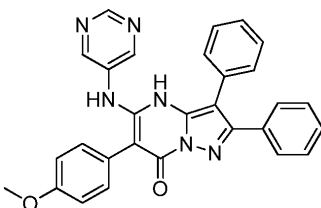


Смесь 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(2-метоксипиримидин-4-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (126 мг, 0,244 ммоль) и конц. HCl (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Смесь нейтрализовали раствором аммиака (7 н. в метаноле) до pH 7 и концентрировали, в результате чего получали 5-(2-гидроксипиримидин-4-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,52 (d, J=6,71 Гц, 3H), 7,45 (d, J=6,71 Гц, 2H), 7,20-7,40 (m, 9H), 7,05-7,19 (m, 2H), 6,99 (bs, 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 503,2 (M+H)⁺.

Соединение 120. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиримидин-5-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

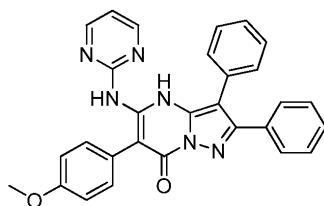


Суспензию промежуточного соединения 5 (500 мг, 1,13 ммоль), пиримидин-5-амина (323 мг, 3,39 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (51 мг, 0,23 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (262 мг, 0,45 ммоль, 0,4 экв.) и Na₂CO₃ (356 мг, 3,39 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали до 100°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиримидин-5-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,65 (s, 2H), 8,52 (br. s., 1H), 7,54 (d, J=8,87 Гц, 1H), 7,34-7,49 (m, 8H), 7,31 (br. s., 3H), 6,93 (br. s., 1H), 3,68-3,84 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 487,0 (M+H)⁺.

Соединение 121. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиримидин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,4535 ммоль), пиримидин-2-амин (86 мг, 0,91 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (102 мг, 0,4535 ммоль, 1 экв.), Xantphos (314,5 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) и Cs₂CO₃ (327 мг, 1 ммоль, 2,2 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

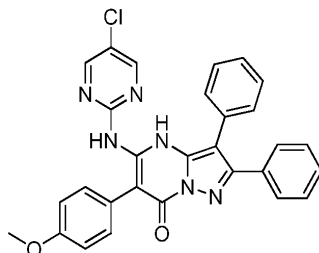
ЖХ-МС: m/z 501,6 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиримидин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (60 мг, 0,12 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,08 (br. s., 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, J=4,84 Гц, 2H), 7,52-7,62 (m, 4H), 7,40-7,49 (m, 6H), 7,37 (d, J=8,60 Гц, 2H), 7,18 (t, J=4,97 Гц, 1H), 7,08 (d, J=8,60 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 487,2 (M+H)⁺.

Соединение 122. 5-((5-хлорпиримидин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (220 мг, 0,5 ммоль), 5-хлорпиримидин-2-амин (129 мг, 1,0 ммоль), диацетат палладия (56 мг, 0,2 ммоль), Xantphos (173 мг, 0,3 ммоль) и карбонат натрия (117 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере азота.

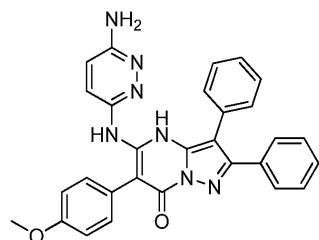
ЖХ-МС: m/z 535,1 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(5-хлорпиримидин-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (50 мг, 0,1 ммоль) в растворе HCl (4,0 М в 1,4-диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли к ней NH₄OH (8 мл) добавляли, в результате чего получали 6-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)никотинонитрил.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,13 (s, 1H), 9,27 (s., 1H), 8,60 (s, 2H), 7,29-7,55 (m, 12H), 7,00 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 520,9 (M+H)⁺.

Соединение 123. 5-((6-аминопиридазин-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (132 мг, 0,3 ммоль) и N-(6-аминопиридазин-3-ил)ацетамид (93 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) и Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,04 ммоль, 0,4 экв.), Xantphos (24 мг, 0,04 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (65 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

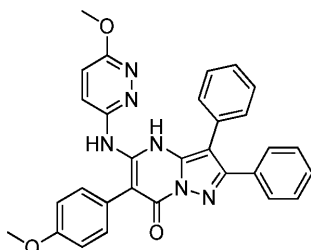
ЖХ-МС: m/z 558,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N-(6-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиридазин-3-ил)ацетамида (55,7 мг, 0,1 ммоль) и трет-бутоксид калия в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 5-((6-аминопиридазин-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,50 (br. s., 2H), 7,40 (br. s., 3H), 7,33 (d, J=8,86 Гц, 8H), 7,04 (d, J=8,06 Гц, 3H), 6,89 (br. s., 1H), 3,82 (s, 4H).

ЖХ-МС: m/z 502,1 (M+H)⁺.

Соединение 124. 6-(4-метоксифенил)-5-((6-метоксипиридазин-3-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,453 ммоль) и 6-метоксипиридазин-3-амин (169,8 мг, 1,358 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (20,3 мг, 0,091 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (104,7 мг, 0,181 ммоль, 0,4 экв.) и Na₂CO₃ (143,9 мг, 1,358 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

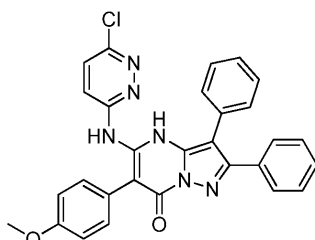
ЖХ-МС: m/z 531,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (50 мг, 0,094 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,74 (d, J=9,46 Гц, 1H), 7,59 (d, J=9,46 Гц, 1H), 7,22-7,48 (m, 12H), 7,07 (d, J=6,41 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 517,0 (M+H)⁺.

Соединение 125. 5-((6-хлорпиридазин-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,45 ммоль), 6-хлорпиридазин-3-амин (101 мг, 0,9 ммоль, 2 экв.) и Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (65 мг, 0,11 ммоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (293 мг, 0,9 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

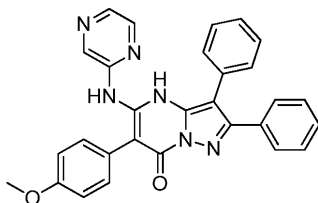
ЖХ-МС: m/z 534,9, 536,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(6-хлорпиридазин-3-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (60 мг, 0,12 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆/ТРИФТОРУКСУСНАЯ КИСЛОТА-d(v:1/5)): δ 7,73 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,42-7,54 (m, 4H), 7,31-7,40 (m, 8H), 7,01 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 520,9, 522,9 (M+H)⁺.

Соединение 126. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиразин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (100 мг, 0,230 ммоль), пиразин-2-амин (44 мг, 0,460 ммоль), ацетат палладия (II) (57 мг, 0,250 ммоль), Xantphos (160 мг, 0,276 ммоль) и карбонат цезия (165 мг, 0,506 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

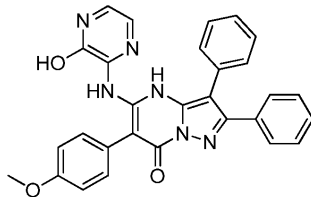
ЖХ-МС: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(пиразин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (50 мг, 0,0996 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М и диоксане, 3 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиразин-2-иламино)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 14,27 (br. s., 1H), 9,93 (s., 1H), 9,38 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s., 1H), 7,56 (m, 5H), 7,36 (d, J=8,60 Гц, 5H), 7,06 (d, J=8,33 Гц, 3H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 487,2 (M+H)⁺.

Соединение 127. 5-((3-гидроксипиразин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (150 мг, 0,34 ммоль) и 3-аминопиразин-2-ол (49 мг, 0,44 ммоль, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (221 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

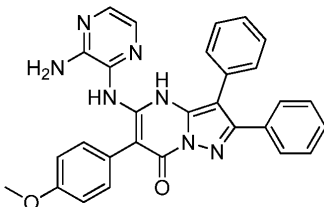
ЖХ-МС: m/z 516,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)пиразин-2-ола (15 мг, 0,03 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 14,12 (br. s., 1H), 12,64 (br. s., 1H), 8,50 (s, 1H), 7,51-7,65 (m, 4H), 7,33-7,47 (m, 8H), 7,02-7,17 (m, 3H), 6,78 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 503,0 (M+H)⁺.

Соединение 128. 5-((3-аминопиразин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

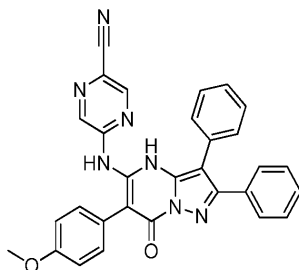


Суспензию промежуточного соединения 5 (500 мг, 1,13 ммоль), пиразин-2,3-диамина (249 мг, 2,26 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (254 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.), Xantphos (653 мг, 1,13 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (737 мг, 2,26 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 120°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ТРИФТОРУКСУСНАЯ КИСЛОТА-d): δ 7,49-7,64 (m, 6H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,33 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,1 (M+H)⁺.

Соединение 129. 5-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрил.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), 5-аминопиразин-2-карбонитрил (163 мг, 1,36 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (311 мг, 0,34 ммоль), Xantphos (216 мг, 0,374 ммоль) и карбонат натрия (264 мг, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в условиях нагревания с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере N₂.

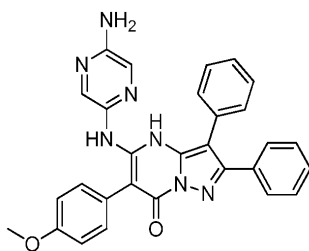
ЖХ-МС: m/z 526,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 5-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрила (100 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли раствор HCl (4 M в диоксане, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали раствором аммиака (7 M в метаноле) до pH 7-8, в результате чего получали 5-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрил.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (d, J=6,45 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,27-7,42 (m, 7H), 7,17 (d, J=6,72 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,33 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 512,2 (M+H)⁺.

Соединение 130. 5-((5-аминопиразин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (440 мг, 1,0 ммоль), пиразин-2,5-диамин (293 мг, 2,0 ммоль), ацетат палладия (II) (112 мг, 0,50 ммоль), Xantphos (347 мг, 0,6 ммоль) и карбонат цезия (1,2 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

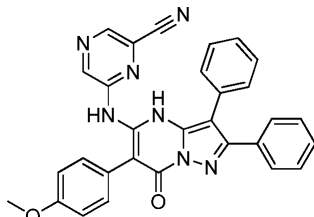
ЖХ-МС: m/z 516,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N²-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил) пиразин-2,5-диамина (50 мг, 0,10 ммоль) в растворе хлороводорода (4 M в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола), подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 5-((5-аминопиразин-2-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,30 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 4H), 7,31-7,43 (m, 7H), 7,05 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,23 (s, 2H), 3,83 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z 502,0 (M+H)⁺.

Соединение 131. 6-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрил.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), 6-аминопиразин-2-карбонитрил (163 мг, 1,36 ммоль), ацетат палладия (II) (84 мг, 0,374 ммоль), Xantphos (215 мг, 0,374 ммоль) и карбонат цезия (741 мг, 2,27 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

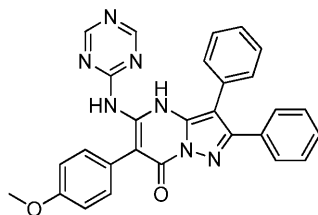
ЖХ-МС: m/z 526,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 6-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрила (100 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли раствор HCl (4 М в диоксане, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 с. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и промывали водным бикарбонатом натрия до pH 8. Органическую фазу сушили при помощи натрия с получением 6-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)-пиразин-2-карбонитрила.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,57 - 8,71 (m, 2H) 7,44-7,65 (m, 4H) 7,21-7,42 (m, 8H) 6,99 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 512,2 (M+H)⁺.

Соединение 132. 5-((1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (800 мг, 1,81 ммоль), 1,3,5-триазин-2-амин (348 мг, 3,62 ммоль) и Pd(OAc)₂ (81 мг, 0,36 ммоль), Xantphos (260 мг, 0,45 ммоль) и Na₂CO₃ (384 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания до 120°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

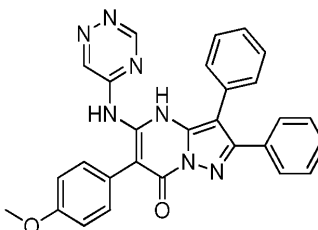
ЖХ-МС: m/z 502,0 (M+H)⁺.

Этап F. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1,3,5-триазин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (500 мг, 1,0 ммоль) растворяли в HCl в 1,4-диоксане (10 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и промывали дихлорметаном (CH₂Cl₂, 3×1 мл), в результате чего получали желтое твердое вещество. Затем твердое вещество растворяли в CH₂Cl₂/MeOH (10/1, 3 мл). Через 3 мл добавляли NH₃-MeOH, раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,71 (br. s, 1H), 10,24 (br. s., 1H), 8,70 (s, 2H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,29-7,41 (m, 6H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 488,0 (M+H)⁺.

Соединение 133. 5-((1,2,4-триазин-5-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (220 мг, 0,5 ммоль), 1,2,4-триазин-5-амин (100 мг, 1,0 ммоль), ацетат палладия (II) (56 мг, 0,25 ммоль), Xantphos (170 мг, 0,30 ммоль) и карбонат цезия (375 мг, 1,1 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 105°C в течение 45 мин в атмосфере N₂.

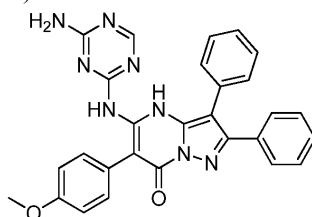
ЖХ-МС: m/z 502,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1,2,4-триазин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (100 мг, 0,20 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М и диоксане, 15 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола), подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 5-((1,2,4-триазин-5-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,14 (s, 1H), 8,74 (s., 1H), 7,31- 7,51 (m, 12H), 6,76 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 488,2 (M+H)⁺.

Соединение 134. 5-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), 1,3,5-триазин-2,4-диамин (189 мг, 1,7 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (38 мг, 0,17 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (98 мг, 0,17 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (360 мг, 3,34 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 105°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

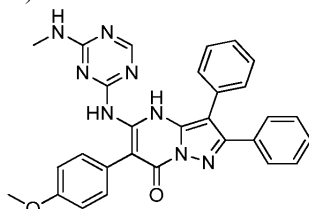
ЖХ-МС: m/z 516,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 5-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (156 мг, 0,3 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,80 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,38 (dd, J=9,8, 6,1 Гц, 7H), 7,33 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 503,0 (M+H)⁺.

Соединение 135. 6-(4-метоксифенил)-5-((4-(метиламино)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (249 мг, 0,57 ммоль), N2-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин (106 мг, 0,85 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (64 мг, 0,28 ммоль, 0,5 экв.), Xantphos (197 мг, 0,34 ммоль, 0,6 экв.) и Cs₂CO₃ (370 мг, 1,13 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

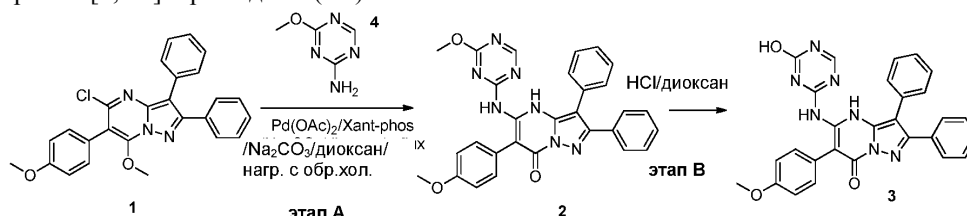
ЖХ-МС: m/z 531,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N²-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N4-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамина (100 мг, 0,19 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 6ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

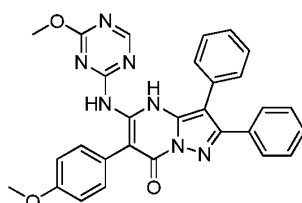
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆ и ТРИФТОРУКСУСНАЯ КИСЛОТА-d(v:1/5)): δ 8,40 (s, 1H), 7,55 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7,33-7,47 (m, 10H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 517,0 (M+H)⁺.

Соединение 136. 5-((4-гидрокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап А. 5-((4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

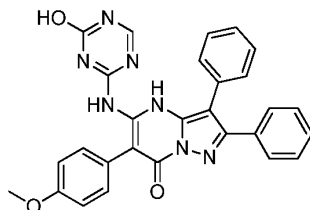


Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (1,0 г, 2,26 ммоль), 4-метокси-1,3,5-триазин-2-амина (424,7 мг, 3,39 ммоль), палладия диацетата (253,7 мг,

1,13 ммоль), Хантфос (784,6 мг, 1,36 ммоль) и карбоната натрия (383,3 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали при помощи целита, разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали, в результате чего получали 5-((4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 518,2 (M+H)⁺.

Этап В. 5-((4-гидрокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

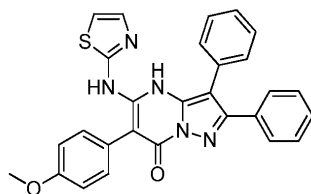


Раствор 5-((4-метокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (350 мг, 0,68 ммоль) в 4 М НСl в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный NaHCO₃ (10 мл) добавляли, в результате чего получали 5-((4-гидрокси-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,07 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 3H), 7,16 - 7,43 (m, 15H), 6,94 (br. s., 2H), 3,78 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 504,3 (M+H)⁺.

Соединение 137. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(тиазол-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (220 мг, 0,5 ммоль), тиазол-2-амин (100 мг, 1,0 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (56 мг, 0,25 ммоль, 0,5 экв.), Хантфос (174 мг, 0,3 ммоль, 0,6 экв.) и Na₂CO₃ (117 мг, 1,1 ммоль, 2,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂.

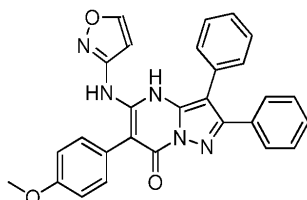
ЖХ-МС: m/z 506,1 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)тиазол-2-амина (110 мг, 0,23 ммоль) в 4 М НСl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,39 (br. s., 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,35-7,46 (m, 6H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 491,9 (M+H)⁺.

Соединение 138. 5-(изоксазол-3-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (400 мг, 0,9 ммоль), изоксазол-3-амин (150 мг, 1,8 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), Хантфос (104 мг, 0,18 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (190 мг, 1,8 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂.

ЖХ-МС: m/z 490,5 (M+H)⁺.

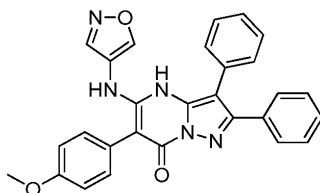
Этап F. Раствор 5-(изоксазол-3-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (90 мг, 0,17 ммоль) в 4 М НСl в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Смесь подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 8 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,36-7,45 (m, 6H), 7,30-7,36 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,99-7,10 (m, J=8,9 Гц, 2H), 6,49 (d, J=1,9 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 476,5 (M+H)⁺.

Соединение 139. 5-(изоксазол-4-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (150 мг, 0,34 ммоль) и изоксазол-4-амин (57 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (41 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (442 мг, 1,36 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

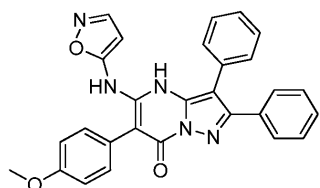
ЖХ-МС: m/z 490,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)изоксазол-4-амина (38 мг, 0,08 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,24 (br. s., 1H), 8,74 (br. s., 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,31-7,45 (m, 6H), 7,09-7,31 (m, 9H), 7,04 (br. s., 2H), 3,81 (br. s., 3H).

ЖХ-МС: m/z 476,1 (M+H)⁺.

Соединение 140. 5-(изоксазол-5-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

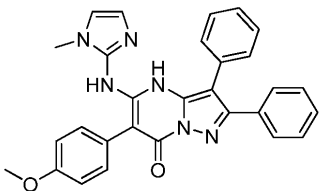


Суспензию промежуточного соединения 5 (100 мг, 0,22 ммоль), изоксазол-5-амина (23 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,4 экв.), Xantphos (53 мг, 0,09 ммоль, 0,4 экв.) и K₂CO₃ (63 мг, 0,45 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (4 мл) перемешивали при нагревании до 100°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,38 (br. s., 1H), 10,40 (br. s., 1H), 7,24-7,54 (m, 15H), 7,00 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 475,9 (M+H)⁺.

Соединение 141. 6-(4-метоксифенил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-иламино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (100 мг, 0,226 ммоль), 1-метил-1H-имидазол-2-амин (33 мг, 0,340 ммоль), трис(дибензилиден)ацетондипалладий (0) (206 мг, 0,226 ммоль), Xantphos (130 мг, 0,226 ммоль) и карбонат натрия (48 мг, 0,515 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

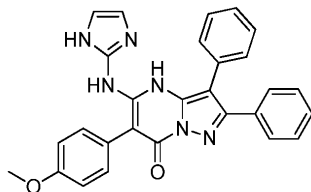
ЖХ-МС: m/z 503,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин (50 мг, 1 ммоль) в растворе хлороводорода (4 M в диоксане, 10 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и промывали водным бикарбонатом натрия до pH 8. Органическую фазу сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-(1-метил-1H-имидазол-2-иламино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,49-7,31 (m, 14H), 6,99 (d, J=7,63 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,52 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 489,2 (M+H)⁺.

Соединение 142. 5-((1H-имидазол-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (441 мг, 1,0 ммоль), 1H-имидазол-2-амин (83 мг, 1 ммоль, 2 экв.), Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2 ммоль, 2 экв.) в толуоле (40 мл) в условиях нагревания до 105°C в течение 5 ч в атмосфере N₂.

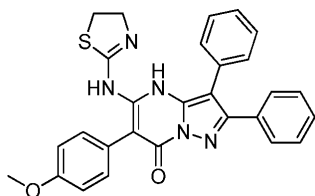
ЖХ-МС: m/z 489,5 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(1H-имидазол-2-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (40 мг, 0,08 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученный остаток подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 8 и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,73 (br. s., 1H), 7,51 (br. s., 2H), 7,39-7,48 (m, 6H), 7,21-7,39 (m, 3H), 7,06 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 475,5 (M+H)⁺.

Соединение 143. 5-((4,5-дигидротиазол-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (441 мг, 1,0 ммоль), тиазол-2-амин (102 мг, 1 ммоль, 2 экв.), Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2 ммоль, 2 экв.) в толуоле (40 мл) в условиях нагревания до 105°C в течение 5 ч в атмосфере N₂.

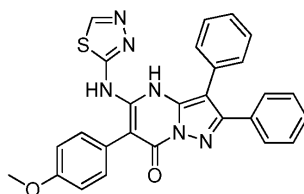
ЖХ-МС: m/z 506,5 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)тиазол-2-амина (40 мг, 0,08 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Полученный остаток подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 8 и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,31-7,49 (m, 9H), 7,26 (d, J=8,5 Гц, 3H), 6,94 (br. s., 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60 (br. s., 1H), 3,50 (br. s., 1H), 3,31 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 494,5 (M+H)⁺.

Соединение 144. 5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (442 мг, 1,0 ммоль) и 1,3,4-тиадиазол-2-амин (101 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) и Pd(OAc)₂ (91,5 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (40 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 5 ч в атмосфере N₂.

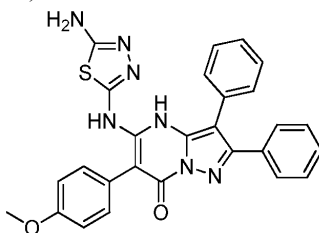
ЖХ-МС: m/z 507,1 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (112 мг, 0,2 ммоль) в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток перемешивали с метанолом и насыщенным раствором бикарбоната натрия, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,83 (br. s., 1H), 10,57 (br. s., 1H), 9,05 (br. s., 1H), 7,54 (br. s., 4H), 7,42 (br. s., 5H), 7,34 (br. s., 3H), 7,08 (d, J=7,79 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 493,1 (M+H)⁺.

Соединение 145. 5-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (600 мг, 1,36 ммоль) и 1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (315 мг, 2,72 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (306 мг, 0,1,36 ммоль, 1 экв.), Xantphos (786 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (887 мг, 2,72 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (18 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 120°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

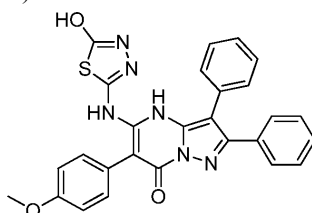
ЖХ-МС: m/z 522,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N2-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамина (100 мг, 0,19 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и подщелачивали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,96 (br. s., 1H), 7,37-7,57 (m, 9H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,29 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 508,0 (M+H)⁺.

Соединение 146. 5-((5-гидрокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (442 мг, 1,0 ммоль) и 5-метокси-1,3,4-тиадиазол-2-амин (113 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (91,5 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (115,6 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (40 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 5 ч в атмосфере N₂.

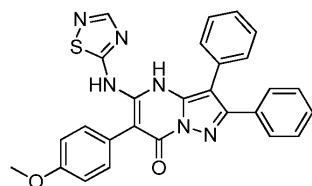
ЖХ-МС: m/z 537,1 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 5-метокси-N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (51,8 мг, 0,1 ммоль) в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток перемешивали с метанолом насыщенным раствором бикарбоната натрия, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,43 (s, 0,5H), 12,12 (s, 0,5H), 11,87 (s, 0,5H), 9,80 (s, 0,5H), 7,50 (br. s., 3H), 7,41 (br. s., 4H), 7,30 (br. s., 4H), 7,04 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 509,1 (M+H)⁺.

Соединение 147. 5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (600 мг, 1,3 ммоль) и 1,2,4-тиадиазол-5-амин (179 мг, 1,77 ммоль, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (46 мг, 0,2 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (118 мг, 0,2 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (844 мг, 2,72 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания до 100°C микроволновым излучением в течение 1 ч в атмосфере N₂.

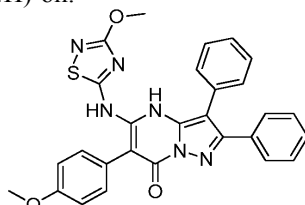
ЖХ-МС: m/z 506,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-амина (214 мг, 0,42 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,13 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,55 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,53-7,38 (m, 8H), 7,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,28 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 492,9 (M+H)⁺.

Соединение 148. 5-((3-метокси-1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (400 мг, 0,91 ммоль) и 3-метокси-1,2,4-тиадиазол-5-амин (155 мг, 1,18 ммоль, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,14 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (78,7 мг, 0,14 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (590 мг, 1,8 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагрева микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

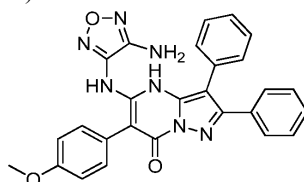
ЖХ-МС: m/z 537,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-метокси-N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-амина (100 мг, 0,19 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,27 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,51-7,36 (m, 8H), 7,31 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,82 (s, 6H).

ЖХ-МС: m/z 523,0 (M+H)⁺.

Соединение 149. 5-((4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (220 мг, 0,5 ммоль), N3-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,2,5-оксадиазол-3,4-диамин (101 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (325 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагрева микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

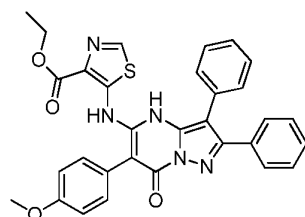
ЖХ-МС: m/z 506,1 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N3-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,2,5-оксадиазол-3,4-диамина (237 мг, 0,47 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,51 (br. s., 1H), 7,25-7,55 (m, 12H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 492,1 (M+H)⁺.

Соединение 150. этил-5-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,13 ммоль), этил-5-аминотиазол-4-карбоксилат (292,3 мг, 1,70 ммоль) и Pd(OAc)₂ (76,2 мг, 0,34 ммоль), Xantphos (196,4 мг, 0,34 ммоль) и Cs₂CO₃ (553,0 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагрева микроволновым излучением

при 120°C в течение 1,5 ч в атмосфере N₂.

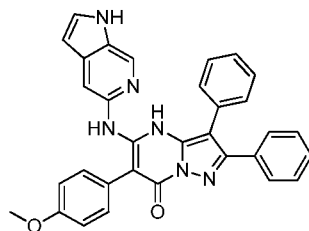
ЖХ-МС: m/z 578,3 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор этил-5-((7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)тиазол-4-карбоксилата (450 мг, 0,78 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (16 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный NaHCO₃ (10 мл), в результате чего получали этил-5-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,03 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50-7,63 (m, 4H), 7,29-7,45 (m, 7H), 7,14-7,26 (m, 1H), 7,04 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,12 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,17 (t, J=7,1 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 564,3 (M+H)⁺.

Соединение 151. 5-((1H-пирроло[2,3-с]пиримидин-5-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). Промежуточное соединение 5 (200 мг, 0,450 ммоль), 1H-пирроло[2,3-с]пиримидин-5-амин (120 мг, 0,90 ммоль), ацетат палладия (II) (50 мг, 0,225 ммоль), Xantphos (196 мг, 0,340 ммоль) и карбонат калия (124 мг, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

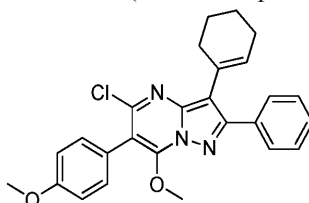
ЖХ-МС: m/z 539,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1H-пирроло[2,3-с]пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (80 мг, 0,148 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 5-((1H-пирроло[2,3-с]пиримидин-5-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 16,31 (s, 1H), 11,56 (s., 1H), 8,61 (s,H), 8,25 (s, 1H), 7,72-7,35 (m, 14H), 7,07 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,44 (s., 1H), 3,85 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z 525,2 (M+H)⁺.

5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 101, используя промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. К раствору диметил-2-(4-метоксифенил)малоната (39,6 г, 166 ммоль) в три-н-бутиламине (80 мл) при 198°C порциями добавляли 4-циклогексенил-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (47,3 г, 199 ммоль), и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при 198°C. Смесь охлаждали до к.т. и декантировали растворитель. Добавляли ТГФ (150 мл) и HCl (6 н., 600 мл) при интенсивном перемешивании в течение 0,5 ч. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (48 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,74 (d, J=6,98 Гц, 2H), 7,31-7,49 (m, 5H), 6,94 (d, J=8,60 Гц, 2H), 5,80 (br. s., 1H), 3,78 (s, 3H), 2,15 (br. s., 2H), 2,02 (br. s., 2H), 1,65 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 414,2 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (47,0 г, 104 ммоль) в оксихлориде фосфора (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток медленно добавляли к метанолу (100 мл), охлажденному при 0°C. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (50 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,82 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,36-7,56 (m, 5H), 7,10 (d, J=8,60 Гц, 2H), 5,87 (br. s.,

1H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (br. s., 4H), 1,70 (d, J=4,57 Гц, 4H).

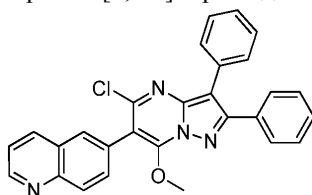
ЖХ-МС: m/z 450,2 (M+H)⁺.

Этап D. К раствору 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (40 г, 88 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при 0°C по каплям добавляли метоксид натрия (30% в метаноле, 80 г). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Реакцию гасили добавлением ледяной воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH (50 мл). Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом (MeOH) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,78-7,91 (m, 2H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, J=8,9 Гц, 2H), 7,00-7,14 (m, J=8,9 Гц, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (d, J=5,9 Гц, 4H), 1,61-1,77 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 446,1 (M+H)⁺.

6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 101, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хинолин-6-ил)ацетат на этапе А.

Этап А. К диметилкарбонату (150 мл), охлажденному при 0°C, порциями добавляли трет-бутанолат калия (24 г, 216 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли метил-2-(хинолин-6-ил)ацетат (20 г, 100 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (1500 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (300 мл) и солевым раствором (250 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали диметил-2-(хинолин-6-ил)малонат (18,0 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 260,1 (M+H)⁺.

Этап В. Суспензию диметил-2-(хинолин-6-ил)малоната (13 г, 50 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин (11,8 г, 50 ммоль) в трибутиламине (100 мл) перемешивали при 185°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали. Остаток разбавляли дихлорметаном (450 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (150 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ:MeOH=15:1), в результате чего получали 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (18 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 431,2 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-диона (18 г, 42 ммоль), DMAP (диметиламинопиримидин) (1 г) и PCl₅ (80 мг) в POCl₃ (180 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом. Остаток охлаждали до 0°C. MeOH (60 мл) добавляли чтобы остановить реакцию. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (450 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (150 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (13 г), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

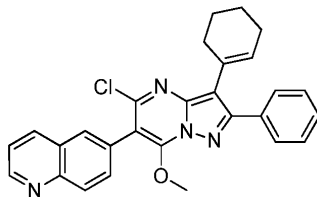
ЖХ-МС: m/z 467,1 (M+H)⁺.

Этап D. К раствору 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинила (13,0 г, неочищенного, 27,8 ммоль) в ДХМ/MeOH (200 мл, 1:1), охлажденному при 0°C, по каплям добавляли метоксид натрия (14,9 мл, 5,0 M в метаноле). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный NH₄Cl (150 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл), промывали солевым раствором (150 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ/MeOH= 40:1), в результате чего получали 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,01 (dd, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,45-8,52 (m, 1H), 8,13-8,21 (m, 2H), 7,88 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 7H), 7,34-7,41 (m, 1H), 4,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 463,1 (M+H)⁺.

6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 101, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хиолин-6-ил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Суспензию диметил-2-(хиолин-6-ил)малоната (1,95 г, 7,52 ммоль) и 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (1,8 г, 7,52 ммоль) в трибутиламине (20 мл) перемешивали при 185°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали. Остаток разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ:МеОН=15:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-дион (3,1 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 435,2 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона (3,1 г, 7,13 ммоль) в POCl₃ (12 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом. К остатку, охлажденному при 0°C, медленно добавляли МеОН (60 мл), чтобы остановить реакцию. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт 6-(5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил (1,3 г), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

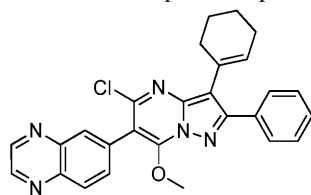
ЖХ-МС: m/z 471,9 (M+H)⁺.

Этап D. К раствору 6-(5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинила (300 мг, неочищенного, 0,64 ммоль) в ДХМ/МеОН (6 мл, 1:1), охлажденному при 0°C, по каплям добавляли метоксид натрия (0,64 мл, 5,0 М в метаноле). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный NH₄Cl (50 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ/МеОН=40:1), в результате чего получали 6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил в виде беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 9,28 (d, J=3,8 Гц, 1H), 8,76 (d, J=8,6 Гц, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,80 - 8,03 (m, 4H), 7,36-7,57 (m, 3H), 5,99 (br. s., 1H), 3,75 (s, 3H), 2,20-2,37 (m, 4H), 1,67-1,87 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 467,2 (M+H)⁺.

6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалин.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 101, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетата на этап А, а промежуточного соединения 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап А. К диметилкарбонату (30 мл), охлажденному при 0°C, порциями добавляли трет-бутанолат калия (3,8 г, 34,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли метил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетат (2,3 г, 11,37 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1,5 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли этилацетатом (150 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (80 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали диметил-2-(хиноксалин-6-ил)малонат (2,0 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,89 (s, 2H), 8,10-8,19 (m, 2H), 7,91 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,82 (s, 6H).

ЖХ-МС: m/z 261,1 (M+H)⁺.

Этап В. Суспензию 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (1,93 г, 8,07 ммоль) и диметил-2-(хиноксалин-6-ил)малоната (2,1 г, 8,07 ммоль) в трибутиламине (20 мл) перемешивали при 175°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали. Остаток разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным NH_4Cl (50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ:МеОН=15:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-дион (2,2 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 10,11 (br. s., 1H), 9,07 (br. s., 1H), 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,71 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,27-7,46 (m, 3H), 5,69 (br. s., 1H), 2,14 (br. s., 2H), 2,00 (br. s., 2H), 1,60-1,68 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 436,2 (M+H) $^+$.

Этап С. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона (1,0 г, 2,30 ммоль) в POCl_3 (6 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 110°C в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом. Остаток охлаждали до 0°C. Добавляли МеОН (6 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (50 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт -6-(5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалин (800 мг), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 472,1 (M+H) $^+$.

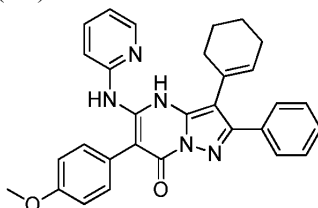
Этап D. К раствору 6-(5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалина (800 мг, неочищенного, 2,30 ммоль) в ДХМ/МеОН (20 мл, 1:1), охлажденному при 0°C, по каплям добавляли метоксид натрия (2,3 мл, 5,0 М в метаноле). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl (50 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл), промывали соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ/МеОН=40:1), в результате чего получали 6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалин в виде коричневого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,98 (s, 2H), 8,29 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,24 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 2H), 7,86 (dd, $J=8,6, 1,9$ Гц, 1H), 7,41-7,55 (m, 3H), 5,98 (dt, $J=3,6, 1,9$ Гц, 1H), 4,26-4,37 (m, 3H), 2,33 (br. s., 2H), 2,19-2,30 (m, 2H), 1,71-1,85 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 468,2 (M+H) $^+$.

Следующие соединения получали в соответствии с примером 1, этапами E и F, используя в качестве исходного материала 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.

Соединение 153. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап E (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (200 мг, 0,0449 моль), пиридин-2-амин (63,4 мг, 0,674 моль, 1,5 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20,2 мг, 0,0898 моль, 0,2 экв.), Xantphos (52 мг, 0,0898 моль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (265 мг, 1,12 моль, 2,5 экв.) в диоксане (5 мл) в условиях нагревания до 120°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 .

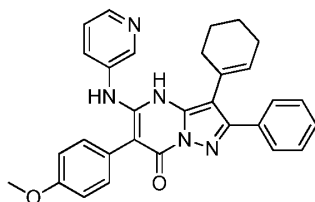
ЖХ-МС: m/z 504,9 (M+H) $^+$.

Этап F. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (120 мг, 0,22 моль) в 4 М HCl /1,4-диоксан (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали раствором NaHCO_3 до pH 8 и фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,09 (br. s., 1H), 8,20 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,38-7,51 (m, 3H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,06 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,34 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,65-1,79 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 490,2 (M+H) $^+$.

Соединение 154. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (200 мг, 0,45 ммоль), пиридин-3-амин (85 мг, 0,90 ммоль), Pd(OAc)₂ (36 мг, 0,045 ммоль), Xantphos (58 мг, 0,09 ммоль), и Cs₂CO₃ (293 мг, 0,90 ммоль) в диоксане (20 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

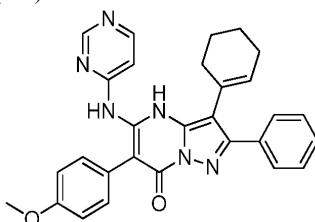
ЖХ-МС: m/z 504,2 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (60 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-3-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,69 (br. s., 1H), 8,31 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71-7,83 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,81-6,94 (m, J=8,9 Гц, 2H), 5,88 (br. s., 1H), 3,73 (s, 3H), 2,14 (br. s., 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,56-1,74 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 490,2 (M+H)⁺.

Соединение 155. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (400 мг, 0,897 ммоль) и пиридин-4-амин (255,9 мг, 2,691 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (40,3 мг, 0,179 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (578,6 мг, 0,359 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (285,2 мг, 2,691 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

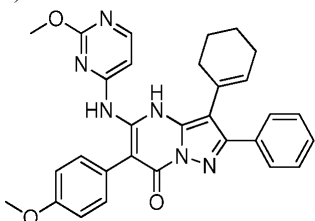
ЖХ-МС: m/z 505,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (100 мг, 0,198 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 7 н. NH₃ в метаноле и перемешивали при к.т. в течение 2 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (d, J=7,02 Гц, 1H), 7,79 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,27 (m, J=8,54 Гц, 2H), 7,18 (d, J=6,41 Гц, 1H), 6,93 (m, J=8,54 Гц, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 2,18 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,67 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 491,0 (M+H)⁺.

Соединение 156. 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-5-(2-метоксипиримидин-4-иламино)-2-фенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (200 мг, 0,452 ммоль) и 2-метоксипиримидин-4-амин (113 мг, 0,904 ммоль) и Pd(OAc)₂ (31 мг, 0,136 ммоль), Xantphos (157 мг, 0,272 ммоль) и Na₂CO₃ (96 г, 0,904 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,46 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,81 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42-7,51 (m, 4H), 7,16-7,18 (m, 2H), 5,88 (bs, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,22-2,27 (m, 4H), 1,70-1,75 (m, 4H).

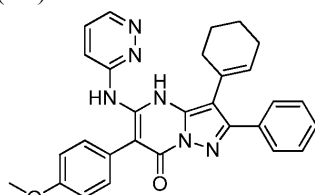
ЖХ-МС: m/z 535,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N-(2-метокси-пиримидин-4-ил)-2-фенил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (55 мг, 0,103 ммоль) и раствора HCl (4н. в диоксане, 6 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали раствором NH₃ (7 н. в метаноле) до pH 7, в результате чего получали 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-5-(2-метоксипиримидин-4-иламино)-2-фенил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,82 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,80 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,42 (d, J=7,32 Гц, 1H), 7,29 (m, J=8,54 Гц, 2H), 7,02 (m, J=8,85 Гц, 2H), 6,86 (d, J=5,80 Гц, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,28 (bs, 2H), 2,06 (bs, 2H), 1,70 (bs, 4H).

ЖХ-МС: m/z 521,5 (M+H)⁺.

Соединение 157. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридазин-3-иламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин (150 мг, 0,34 ммоль) и пиридазин-3-амин (65 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (41 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (442 мг, 1,36 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

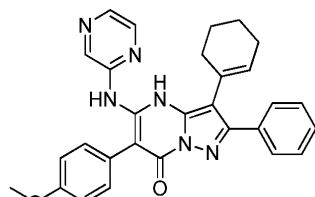
ЖХ-МС: m/z 504,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридазин-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (70 мг, 0,14 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получили указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 15,09 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,66 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,39 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,98-7,11 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,07 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 491,1 (M+H)⁺.

Соединение 158. 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин (200 мг, 0,450 ммоль), пиридин-2-амин (86 мг, 0,900 ммоль, 2 экв.), и ацетат палладия (II) (111 мг, 0,495 ммоль, 1,1 экв.), Xantphos (312 мг, 0,540 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат натрия (323 мг, 0,990 ммоль, 2,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

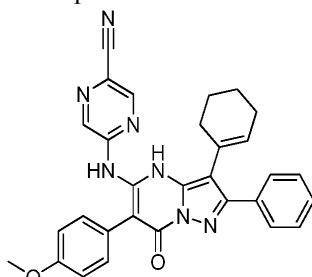
ЖХ-МС: m/z 505,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (150 мг, 0,30 ммоль) в 4 M HCl/1,4-диоксан (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в смеси дихлорметан:метанол=10:1 (10 мл) и промывали насыщенным карбонатом натрия (5 мл) дважды до pH 8. Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,90 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,25 (d, J=2,75 Гц, 1H), 8,20 (dd, J=2,75, 1,22 Гц, 1H), 7,67-7,77 (m, 2H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,04 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (br. s., 2H), 2,05 (br. s., 2H), 1,70 (d, J=4,88 Гц, 4H).

ЖХ-МС: m/z 491,2 (M+H)⁺.

Соединение 159. 5-(3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрил.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (500 мг, 1,07 ммоль), 5-аминопиразин-2-карбонитрил (257 мг, 2,15 ммоль), ацетат палладия (II) (48 мг, 0,214 ммоль), Xantphos (124 мг, 0,214 ммоль) и карбонат натрия (230 мг, 0,215 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 4 ч в атмосфере азота.

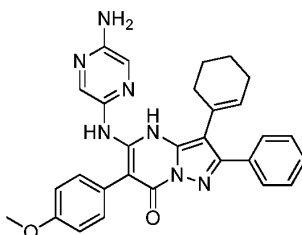
ЖХ-МС: m/z 530,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 5-(3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрила (170 мг, 0,321 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и промывали водным бикарбонатом натрия до pH 8. Органическую фазу сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали 5-(3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-иламино)пиразин-2-карбонитрил.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,76 (br. s., 1H), 10,15 (br. s., 1H), 8,73 (s, 1H), 8,44 (br. s., 1H), 7,75 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,36-7,54 (m, 3H), 7,28 (m, J=8,54 Гц, 2H), 6,97 (m, J=8,55 Гц, 2H), 5,92 (br. s., 1H), 3,78 (s, 3H), 2,25 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 516,2 (M+H)⁺.

Соединение 160. 5-((5-аминопиразин-2-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (44 мг, 0,0998 ммоль), пиразин-2,5-диамин (30 мг, 0,204 ммоль), ацетат палладия (II) (22 мг, 0,0998 ммоль), Xantphos (70 мг, 0,121 ммоль) и карбонат цезия (130 г, 0,4 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

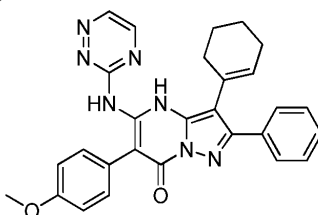
ЖХ-МС: m/z 520,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N²-(3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пиразин-2,5-диамин (90 мг, 0,18 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола), подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 5-(5-аминопиразин-2-иламино)-3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, J=8,9 Гц, 2H), 7,01-7,07 (m, J=8,9 Гц, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,04 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 506,2 (M+H)⁺.

Соединение 161. 5-((1,2,4-триазин-3-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (150 мг, 0,34 ммоль) и 1,2,4-триазин-3-амин (65 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (41 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (442 мг, 1,36 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

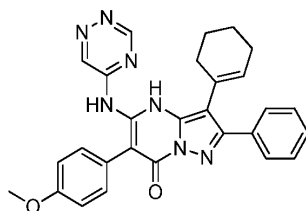
ЖХ-МС: m/z 505,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(1,2,4-триазин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (30 мг, 0,06 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,21 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 492,0 (M+H)⁺.

Соединение 162. 5-((1,2,4-триазин-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (110 мг, 0,25 ммоль), 1,2,4-триазин-5-амин (50 мг, 0,50 ммоль), ацетат палладия (II) (28 мг, 0,125 ммоль), Xantphos (87 мг, 0,15 ммоль) и карбонат цезия (180 мг, 0,55 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 105°C в течение 45 мин в атмосфере азота.

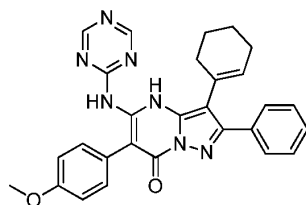
ЖХ-МС: m/z 506,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь 3-циклогексенил-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(1,2,4-триазин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (50 мг, 0,10 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола), подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получили 5-((1,3,5-триазин-2-ил)амино)-3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,64 (br. s., 1H), 7,77 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,38-7,54 (m, 3H), 7,26 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,9 Гц, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 3,76 (s, 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,05 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 492,2 (M+H)⁺.

Соединение 163. 5-((1,3,5-триазин-2-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

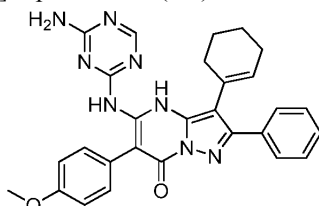


Суспензию 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (500 мг, 1,121 ммоль) и 1,3,5-триазин-2-амина (323,2 мг, 3,364 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (50,3 мг, 0,224 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (259,5 мг, 0,453 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (1,09 г, 3,364 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали до 100°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20×3 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 12,85 (br. s., 1H), 8,85 (s, 2H), 7,88 (d, J=6,18 Гц, 2H), 7,76 (br. s., 1H), 7,35-7,48 (m, 4H), 7,08 (d, J=8,06 Гц, 2H), 6,09 (br. s., 1H), 3,89 (s, 2H), 2,37 (br. s., 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,77 (br. s., 3H), 1,68 (br. s., 1H), 1,23-1,39 (m, 1H).

ЖХ-МС: m/z 492,0 (M+H)⁺.

Соединение 164. 5-((4-амино-1,3,5-триазин-2-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (222 г, 0,5 ммоль), 1,3,5-триазин-2,4-диамин (83 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (23 мг, 0,1 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (115 мг, 0,2 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (195 мг, 0,6 ммоль, 12 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

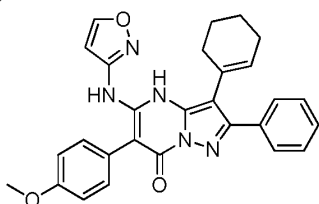
ЖХ-МС: m/z 521,0 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N²-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,3,5-триазин-2,4-диамин (80 мг, 0,15 ммоль) в смесь HCl-1,4-диоксан (5 мл). Раствор перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,28 (br. s., 1H), 7,74 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,31 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,03 (d, J=8,2 Гц, 2H), 5,96 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 507,0 (M+H)⁺.

Соединение 165. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(изоксазол-3-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (1,0 г, 2,24 ммоль), изоксазол-3-амин (377,1 мг, 4,48 ммоль) и диацетат палладия (101,0 мг, 0,45 ммоль), Xantphos (388,8 мг, 0,67 ммоль) и карбонат натрия (474,8 мг, 4,48 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота.

ЖХ-МС: m/z 494,2 (M+H)⁺.

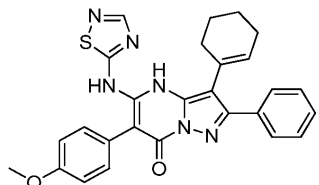
Этап F. Раствор N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин (450 мг, 0,91 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (40 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

Смесь концентрировали при низкой температуре (<25°C) и добавляли насыщенный NaHCO₃ (8 мл), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(изоксазол-3-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,97 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,37-7,56 (m, 3H), 7,23-7,37 (m, J=8,5 Гц, 2H), 6,98-7,13 (m, J=8,5 Гц, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,03 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,28 (br. s., 2H), 2,03 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 480,2 (M+H)⁺.

Соединение 166. 5-((1,2,4-тиадиазол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (220 мг, 0,5 ммоль), 1,2,4-тиадиазол-5-амин (101 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (22 мг, 0,1 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (57,8 мг, 0,1 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (325 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

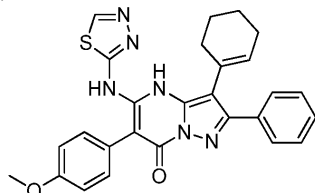
ЖХ-МС: m/z 511,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-амина (51 мг, 0,1 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J=7,2 Гц, 3H), 7,29-7,35 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,01-7,09 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,95 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,24 (br. s., 4H), 1,74 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 497,1 (M+H)⁺.

Соединение 167. 5-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап E (стехиометрия). 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (446 мг, 1,0 ммоль), 1,3,4-тиадиазол-2-амин (101 мг, 1,0 ммоль, 1 экв.) и Pd(OAc)₂ (91,5 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.), xant-phos (115,6 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.) и Na₂CO₃ (212 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (40 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение 5 ч в атмосфере азота.

ЖХ-МС: m/z 511,2 (M+H)⁺.

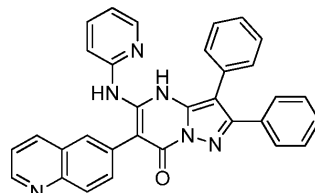
Этап F. Смесь N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (102 мг, 0,2 ммоль) в 4 н. HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,77 (br. s., 0,5H), 10,56 (br. s., 0,5H), 9,09 (br. s., 1H), 7,74 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,40-7,57 (m, 3H), 7,31 (m, J=8,24 Гц, 2H), 7,05 (m, J=8,55 Гц, 2H), 6,03 (br. s., 1H), 3,83 (s, 3H), 2,29 (br. s., 2H), 2,08 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 497,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения получали в соответствии с процедурой получения соединения 101, этапы E-F, используя в качестве исходного материала 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолин.

Соединение 168. 2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

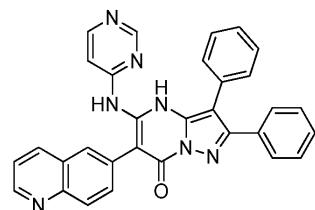


Смесь 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолин (250 мг, 0,541 ммоль), пиридин-2-амина (102 мг, 1,08 ммоль), ацетата палладия (II) (121 мг, 0,541 ммоль), Xant-phos (296 мг, 0,541 ммоль) и карбоната цезия (354 мг, 1,08 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в атмосфере азота в запаянной пробирке и нагревали до 110°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч, в результате чего получали 2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 15,93 (br. s., 1H), 9,36 (s, 1H), 8,74 (d, J=8,06 Гц, 1H), 8,16-8,34 (m, 2H), 8,07 (d, J=3,76 Гц, 1H), 7,99 (d, J=8,33 Гц, 1H), 7,75-7,85 (m, 2H), 7,60 (t, J=7,52 Гц, 4H), 7,39-7,54 (m, 5H), 7,21-7,28 (m, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 6,98 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z 507,2 (M+H)⁺.

Соединение 169. 2,3-дифенил-5-(пиримидин-4-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (600 мг, 1,3 ммоль), пиримидин-4-амин (148 мг, 1,56 ммоль, 1,2 экв.), Pd(OAc)₂ (43,7 мг, 0,19 ммоль, 0,15 экв.), Xantphos (112 мг, 0,19 ммоль, 0,15 экв.) и Cs₂CO₃ (844 мг, 2,6 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

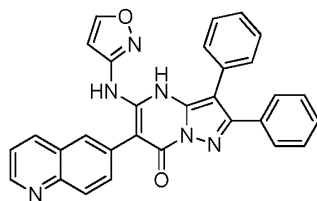
ЖХ-МС: m/z 521,9 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 7-метокси-2,3-дифенил-N-(пиримидин-4-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (271 мг, 0,52 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,65 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,43 (m, 4H), 8,12-7,96 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,50 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,37 (s, 4H), 7,19 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z 507,9 (M+H)⁺.

Соединение 170. 5-(изоксазол-3-иламино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (100 мг, 0,216 ммоль), изоксазол-3-амин (92 мг, 0,432 ммоль), ацетат палладия (II) (53 мг, 0,238 ммоль), Xantphos (150 мг, 0,259 ммоль) и карбонат натрия (51 мг, 0,475 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

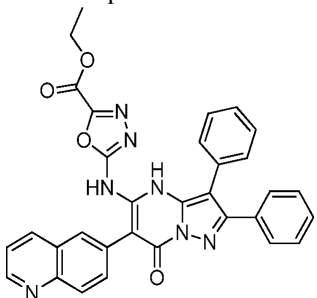
ЖХ-МС: m/z 511,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N-(7-метокси-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-изоксазол-3-амин (90 мг, 0,097 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 4 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 5-(изоксазол-3-иламино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,39 (d, J=4,03 Гц, 1H), 9,31 (d, J=8,33 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,39 (d, J=8,87 Гц, 1H), 8,25 (d, J=8,87 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=8,33, 5,37 Гц, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,31-7,46 (m, 6H), 6,44 (bs, 1H).

ЖХ-МС: m/z 497,2 (M+H)⁺.

Соединение 171. этил-5-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат.

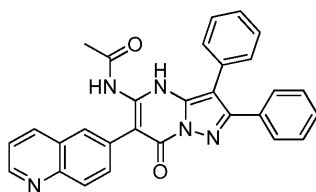


Суспензию 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинила (200 мг, 0,43 ммоль), этил-5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилата (135 мг, 0,86 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (75 мг, 0,13 ммоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (282 мг, 0,87 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,55 (br. s., 1H), 9,10 (br. s., 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,31 (br. s., 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 8,04-8,15 (m, 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,42-7,60 (m, 4H), 7,38 (d, J=6,2 Гц, 7H), 4,32 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 570,0 (M+H)⁺.

Соединение 172. N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (230 мг, 0,5 ммоль) и ацетамид (59 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (116 мг, 0,2 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (325 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

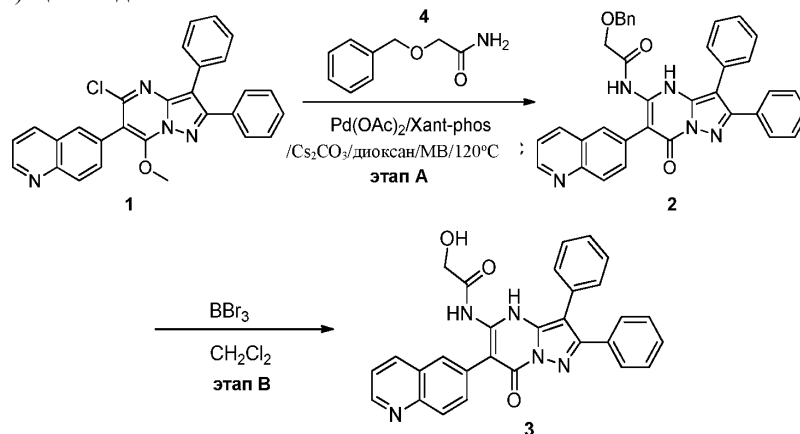
ЖХ-МС: m/z 586,2 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор N-(7-метокси-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид (100 мг, 0,21 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 30°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

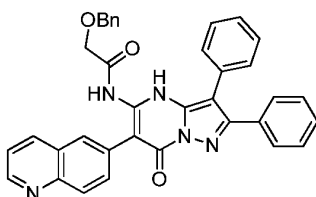
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,96 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 8,92 (br. s., 1H), 8,40 (br. s., 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,42-7,64 (m, 5H), 7,30-7,42 (m, 5H), 1,86-2,03 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 472,0 (M+H)⁺.

Соединение 173. 2-гидрокси-N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.



Этап А. 2-(бензилокси)-N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.

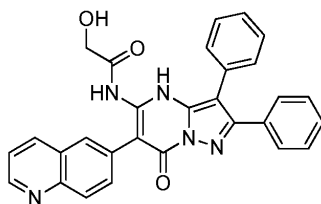


Суспензию 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинила (200 г, 0,43 ммоль), 2-(бензилокси)ацетамида (143 мг, 0,86 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (75 мг, 0,13 ммоль, 0,3 экв.) и Cs₂CO₃ (282 мг, 0,86 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (120 мг).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,66 (br. s., 1H), 9,65 (br. s., 1H), 8,91 (br. s., 1H), 8,33 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,96-8,06 (m, 2H), 7,74-7,82 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,33-7,44 (m, 7H), 7,13-7,23 (m, 3H), 7,01 (d, J=7,3 Гц, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 578,0 (M+H)⁺.

Этап В. 2-гидрокси-N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.



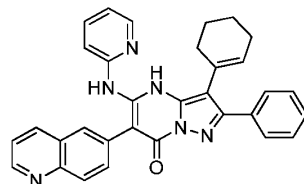
К раствору 2-(бензилокси)-N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамида (90 мг, 0,156 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли VBr_3 (156 мг, 0,623 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) при 0°C, в результате чего получали указанное в заголовке соединения.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,67 (br. s., 1H), 10,91 (br. s., 1H), 8,79-8,93 (m, 1H), 8,28-8,40 (m, 1H), 7,90-8,09 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 1H), 7,26-7,56 (m, 1H), 6,20 (br. s., 1H), 3,85 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 487,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следующие соединения получали в соответствии с процедурой получения соединения 101, этапами Е-Ф, используя в качестве исходного материала 6-(5-хлор-3-(циклогексен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил.

Соединение 174. 3-циклогексенил-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-3-циклогексенил-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (380 мг, 0,814 ммоль), пиридин-2-амин (153 мг, 1,63 ммоль), ацетат палладия (II) (18 мг, 0,0814 ммоль), Xantphos (45 мг, 0,0814 ммоль) и карбонат натрия (173 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

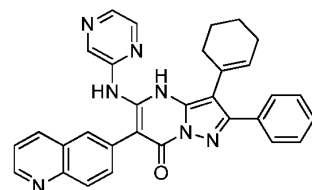
ЖХ-МС: m/z 525,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап F. Смесь 7-метокси-2,3-дифенил-N-(пиразин-2-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (125 мг, 0,238 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и промывали водным бикарбонатом натрия до pH 8. Органическую фазу сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали 3-циклогексенил-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 15,37 (br. s., 1H), 9,35 (s, 1H), 9,18 (br. s., 1H), 8,87 (d, $J=8,24$ Гц, 1H), 8,18-8,36 (m, 3H), 8,04 (d, $J=8,55$ Гц, 1H), 7,88 (dd, $J=7,93, 4,88$ Гц, 1H), 7,81 (t, $J=7,02$ Гц, 1H), 7,75 (d, $J=7,63$ Гц, 2H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,22 (d, $J=8,54$ Гц, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 6,11 (br. s., 1H), 2,38 (br. s., 2H), 2,09 (s, 2H), 1,73 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 511,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 175. 3-циклогексенил-2-фенил-5-(пиразин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-3-циклогексенил-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (120 мг, 0,257 ммоль), пиразин-2-амин (50 мг, 0,515 ммоль), ацетат палладия (II) (11 мг, 0,050 ммоль), Xantphos (32 мг, 0,055 ммоль) и карбонат цезия (171 мг, 0,515 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 110°C в течение 1 ч в атмосфере азота.

ЖХ-МС: m/z 526,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

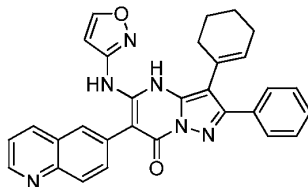
Этап F. Смесь 7-метокси-2,3-дифенил-N-(пиразин-2-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (70 мг, 0,133 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и промывали водным бикарбонатом натрия до pH 8. Органическую фазу сушили при помощи сульфата натрия, в результате чего получали 2,3-дифенил-5-(пиразин-2-иламино)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-

а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 14,04 (s, 1Н), 9,57 (s, 1Н), 8,94 (br. s., 1Н), 8,55 (s, 1Н), 8,41 (d, J=7,93 Гц, 1Н), 8,24 (s, 1Н), 8,26 (s, 1Н), 8,04-8,13 (m, 2Н), 7,81 (d, J=8,54 Гц, 1Н), 7,75 (d, J=7,32 Гц, 2Н), 7,57 (br. s., 1Н), 7,47-7,53 (m, 2Н), 7,44 (d, J=7,02 Гц, 2Н), 2,36 (br. s., 2Н), 2,09 (br. s., 2Н), 1,72 (br. s., 4Н).

ЖХ-МС: m/z 512,2 (M+H)⁺.

Соединение 176. 3-циклогексенил-5-(изоксазол-3-иламино)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-3-циклогексенил-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (240 мг, 0,510 ммоль), изоксазол-3-амин (218 мг, 1,02 ммоль), ацетат палладия (II) (126 мг, 0,560 ммоль), Хантphos (354 мг, 0,612 ммоль) и карбонат натрия (119 мг, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в условиях нагревания до 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота.

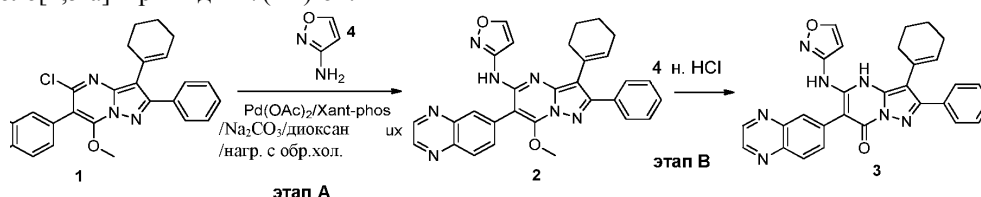
ЖХ-МС: m/z 515,2 (M+H)⁺.

Этап F. Смесь N-(3-циклогексенил-7-метокси-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин (50 мг, 0,097 ммоль) в растворе хлороводорода (4 М в диоксане, 4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь выпаривали досуха. Остаток разделяли в растворе дихлорметана (с 10% метанола) и подщелачивали водным раствором аммиака до pH 8, в результате чего получали 3-циклогексенил-5-(изоксазол-3-иламино)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

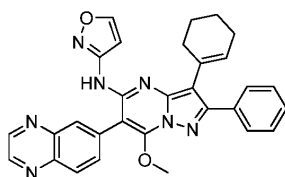
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,39 (d, J=4,30 Гц, 1Н), 9,29 (d, J=8,33 Гц, 1Н), 8,78 (s, 1Н), 8,48 (s, 1Н), 8,40 (d, J=8,86 Гц, 1Н), 8,23 (d, J=8,86 Гц, 1Н), 8,16 (dd, J=8,19, 5,51 Гц, 1Н), 7,75 (d, J=7,25 Гц, 2Н), 7,38-7,59 (m, 4Н), 7,36 (bs, 1Н), 6,43 (s, 1Н), 6,06 (bs, 1Н), 2,30 (bs, 2Н), 2,06 (bs, 2Н), 1,70 (bs, 2Н), 1,23 (bs, 2Н).

ЖХ-МС: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Соединение 177. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(изоксазол-3-иламино)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



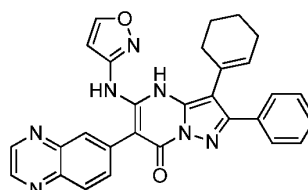
Этап А. N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин.



Раствор 6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалина (80 мг, 0,17 ммоль), изоксазол-3-амин (43,1 мг, 0,51 ммоль), диацетата палладия (19,2 мг, 0,09 ммоль), Хантphos (59,4 мг, 0,10 ммоль) и карбоната натрия (54,1 мг, 0,51 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ:MeOH=30:1), в результате чего получали N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин (12 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 516,2 (M+H)⁺.

Этап В. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(изоксазол-3-иламино)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



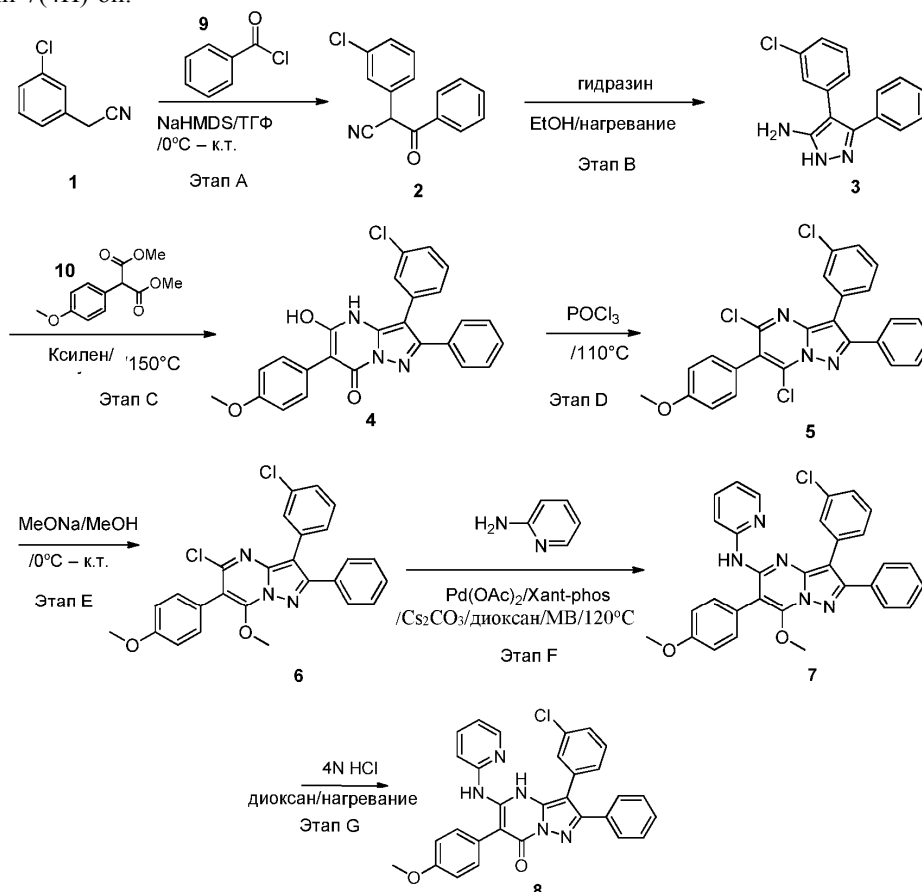
Раствор N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин

а)пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин (12 мг, 0,02 ммоль) в 4 М НСl в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный NaHCO₃ (3 мл) добавляли, в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(изоксазол-3-иламино)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

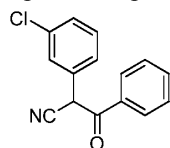
¹Н-ЯМР (ТФУК-d): δ 8,97 (s, 2H), 8,74 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,14-8,22 (m, 2H), 7,91 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,75 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,36-7,54 (m, 3H), 6,42 (d, J=1,9 Гц, 1H), 6,07 (br. s., 1H), 2,30 (br. s., 2H), 2,06 (d, J=7,0 Гц, 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 502,2 (M+H)⁺.

Соединение 178. 3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

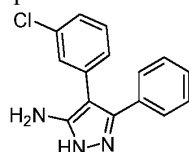


Этап А. 2-(3-хлорфенил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-(3-хлорфенил)ацетонитрила (6,0 г, 39,58 ммоль) в ТГФ (40 мл), охлажденному при -78°C, по каплям добавляли NaHMDS (29,7 мл, 59,37 ммоль, 2,0 М в ТГФ). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям бензоил хлорид (5,5 мл, 47,50 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию гасили насыщенным NH₄Cl (150 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл), промывали водой (60 мл) и соевым раствором (60 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (16 г), который использовали на следующем этапе без дополнительной обработки без дальнейшей очистки.

Этап В. 4-(3-хлорфенил)-3-фенил-1Н-пирозол-5-амин.



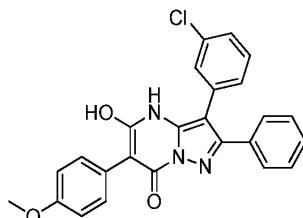
Раствор 2-(3-хлорфенил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрила (16 г, неочищенного) и NH₂NH₂ (11,5 мл, 237,48 ммоль) в EtOH/АсОН (80/20 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до к.т.

смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали 4-(3-хлорфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (1,6 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,79-7,85 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 270,1 (M+H)⁺.

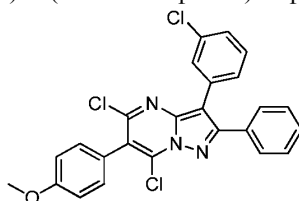
Этап С. 3-(3-хлорфенил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Суспензию 4-(3-хлорфенил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (1,6 г, 5,93 ммоль) и диметил-2-(4-метоксифенил)малонат (1,7 г, 7,12 ммоль) в ксилене (30 мл) перемешивали при 150°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали и промывали метанолом (MeOH) (2 мл), в результате чего получали 3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-дион (830 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 444,1 (M+H)⁺.

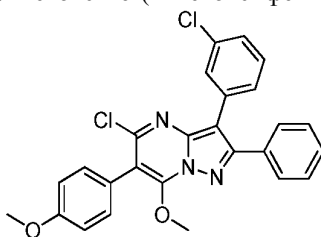
Этап F. 5,7-дихлор-3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



Раствор 3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4H,6H)-диона (800 мг, 1,80 ммоль), N,N-диметиланилина (436,8 мг, 3,60 ммоль) и пентахлорфосфорана (375,3 мг, 1,80 ммоль) в POCl_3 (8 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом. Остаток охлаждали до 0°C и подщелачивали путем добавления MeOH (6 мл). Осадок фильтровали, в результате чего получали 5,7-дихлор-3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (700 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 480,1 (M+H)⁺.

Этап E. 5-хлор-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.

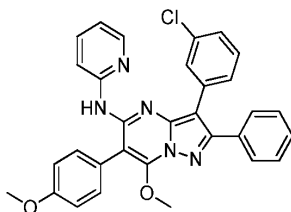


К раствору 5,7-дихлор-3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (700 мг, 1,46 ммоль) в ДХМ/MeOH (20 мл, 1:1), охлажденному при 0°C по каплям добавляли метанолат натрия (0,9 мл, 5,0 M в метаноле). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, добавляли насыщенный NH_4Cl (50 мл) чтобы остановить реакцию. Смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл), промывали соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат/ДХМ=20:1:1), в результате чего получали 5-хлор-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (520 мг) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,64-7,68 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,03-7,08 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 476,1 (M+H)⁺.

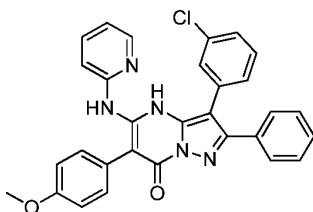
Этап F. 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Проводили реакцию смеси 5-хлор-3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло-[1,5-а]пиримидина (120 мг, 0,25 ммоль), пиридин-2-амина (47,4 мг, 0,50 ммоль), диацетата палладия (28,3 мг, 0,13 ммоль), Xantphos (72,9 мг, 0,13 ммоль) и карбоната цезия (123,1 мг, 0,38 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали при помощи целита, разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат/ДХМ/=6:1:1), в результате чего получали 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (78 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 534,2 (M+H)⁺.

Этап G. 3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

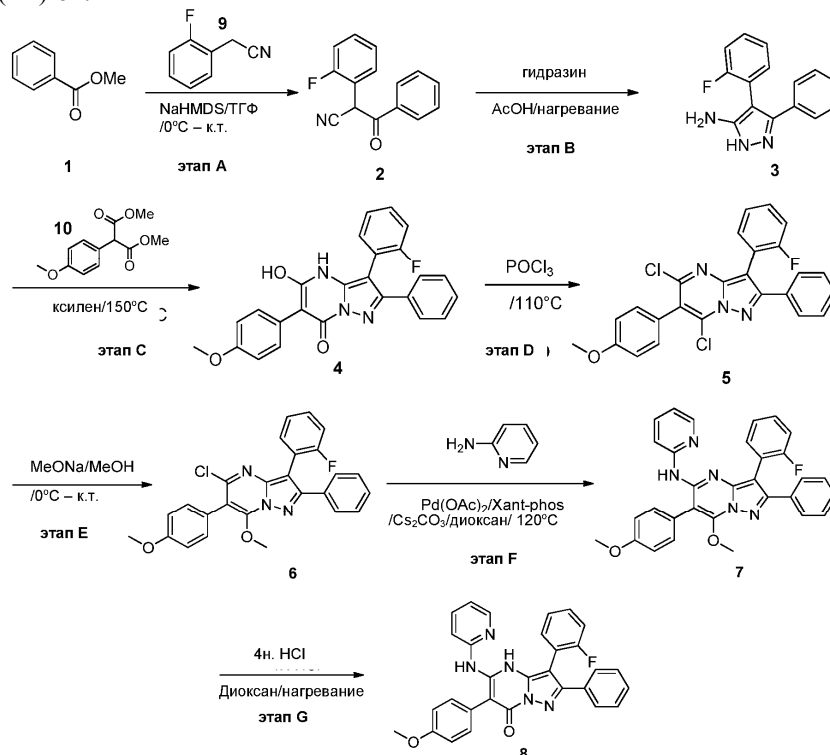


Раствор 3-(3-хлорфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (70 мг, 0,13 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали и добавляли насыщенный NaHCO₃ (6 мл), в результате чего получали 3-(3-хлорфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

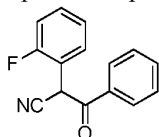
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 15,73 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,11 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,81 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 520,3 (M+H)⁺.

Соединение 179. 3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



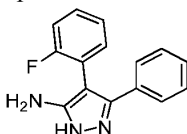
Этап А. 2-(2-фторфенил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-(2-фторфенил)ацетонитрила (5,4 г, 40 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли по каплям LDA (диизопропиламид лития) (26 мл, 52 ммоль, 1,3 экв.) при -78°C . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем медленно добавляли метилбензоат (6,0 г, 44 ммоль, 1,1 экв.) в ТГФ (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию нейтрализовали раствором NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-(2-фторфенил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрил (12 г, неочищенный), которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 240,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

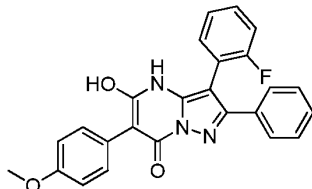
Этап В. 4-(2-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



К раствору 2-(2-фторфенил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрила (12 г, 40 ммоль) в EtOH (80 мл) AcOH (20 мл) добавляли гидрат гидразина (4,48 г, 80 ммоль, 2,0 экв.). Затем реакцию смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворители удаляли под вакуумом, а остаток доводили до 8–9 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/1), в результате чего получали целевой продукт (1,3 г).

ЖХ-МС: m/z 254,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

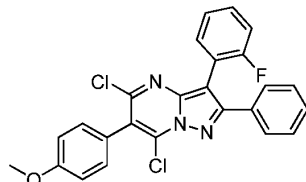
Этап С. 3-(2-фторфенил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Диметил-2-(4-метоксифенил)малонат (886 мг, 3,7 моль, 1,2 экв.), 4-(2-фторфенил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин (780 мг, 3,1 моль, 1,0 экв.) и ксилен (15 мл) добавляли в 100 мл флакон и нагревали до 150°C в течение 8 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до к.т. Смесь отфильтровывали, остаток на фильтре промывали петролейным эфиром, в результате чего получали целевой продукт 3-(2-фторфенил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (1 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 427,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

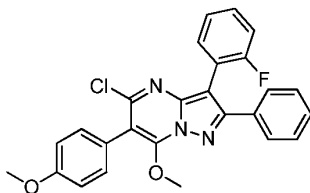
Этап F. 5,7-дихлор-3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



Раствор 3-(2-фторфенил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (1,0 г, 2,3 ммоль) в оксихлориде фосфора (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток медленно добавляли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали целевой продукт 5,7-дихлор-3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (890 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 464,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

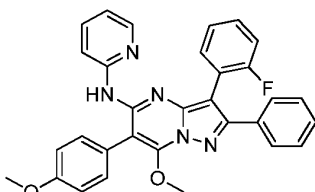
Этап Е. 5-хлор-3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



К раствору 5,7-дихлор-3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (463 мг, 1 ммоль) в ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл), охлажденному при 0°C, добавляли по каплям метоксид натрия (1 мл, 5 моль, 30% в MeOH). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Суспензию нейтрализовали раствором NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/5), в результате чего получали целевой продукт. 5-хлор-3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (390 мг).

ЖХ-МС: m/z 460,1 (M+H)⁺.

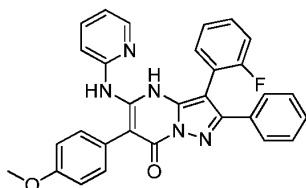
Этап F. 3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Суспензию 5-хлор-3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (230 мг, 0,5 ммоль), пиридин-2-амина (94 мг, 1 ммоль, 2,0 экв.), Pd(OAc)₂ (22 мг, 0,1 ммоль, 20 мол.%), реагента Xantphos (115 мг, 0,2 ммоль, 40 мол.%) и Cs₂CO₃ (325 мг, 1 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) в 10 мл сосуде для микроволновой обработки нагревали при 100°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/4), в результате чего получали целевой продукт 3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (100 мг).

ЖХ-МС: m/z 518,2 (M+H)⁺.

Этап G. 3-(2-фторфенил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

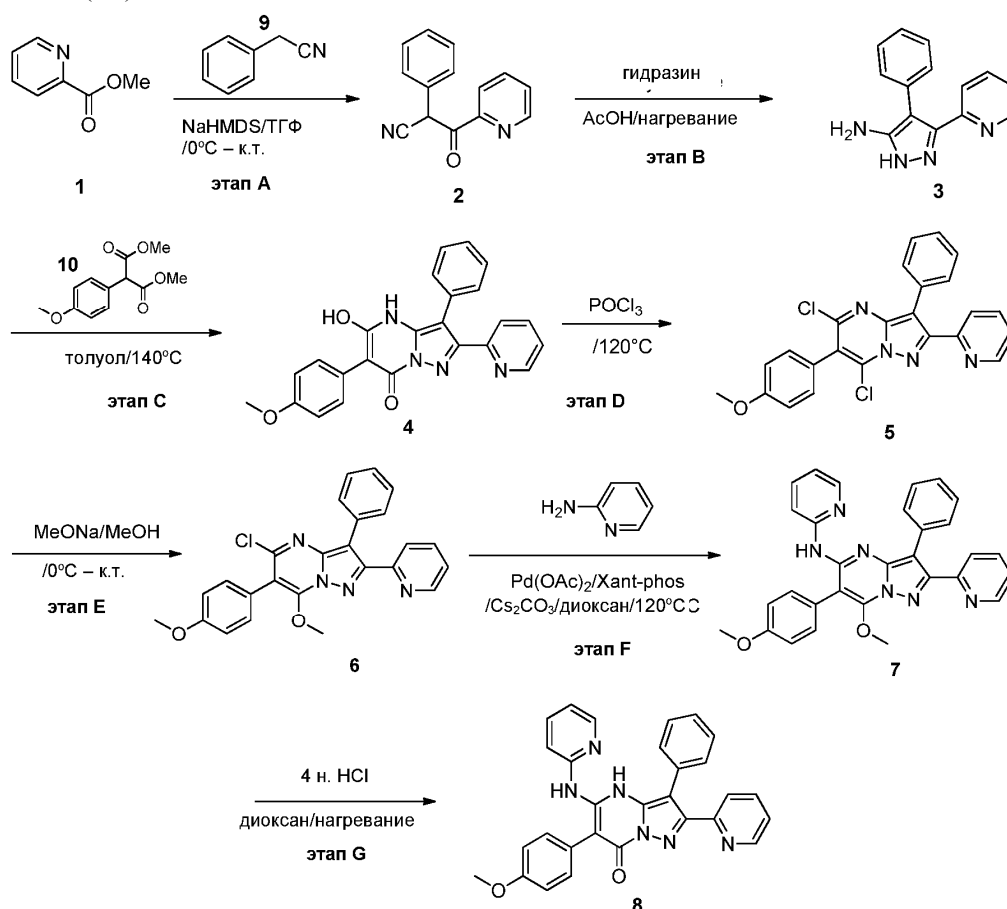


Раствор 3-(2-фторфенил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (85 мг, 0,16 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 30°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

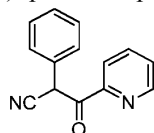
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,04 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 7,31-7,45 (m, 9H), 7,11 (t, J=6,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 504,0 (M+H)⁺.

Соединение 180. 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



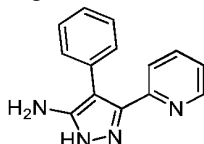
Этап А. 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрил.



К раствору метилпиридината (20 г, 0,15 моль) и 2-фенилацетонитрила (20 г, 0,18 моль) в ТГФ (200 мл) медленно добавляли NaHMDS (80 мл, 2 ммоль/мл) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и давали ей дойти до к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрил (неочищенный, 25 г).

ЖХ-МС: m/z 223,3 (M+H)⁺.

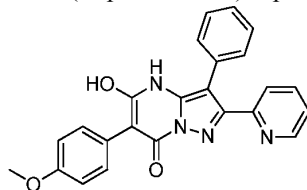
Этап В. 4-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-5-амин.



К раствору 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрила (25 г, 0,126 моль) в EtOH (200 мл) добавляли AcOH (20 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 10 мин, а затем добавляли по каплям при помощи шприца моногидрат гидразина (7 г, 0,138 моль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C. Смесь концентрировали досуха. Остаток вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=2:1), в результате чего получали 4-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пирозол-5-амин (3 г).

ЖХ-МС: m/z 237,2 (M+H)⁺.

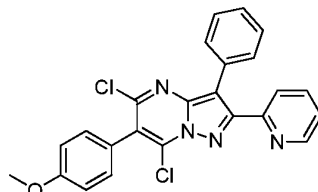
Этап С. 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-дион.



Раствор 4-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (1,5 г, 6,35 ммоль) и диметил-2-(4-метоксифенил)малоната (1,67 г, 7,0 ммоль) в толуоле (50 мл) нагревали до 140°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-дион (1,2 г).

ЖХ-МС: m/z 411,2 (M+H)⁺.

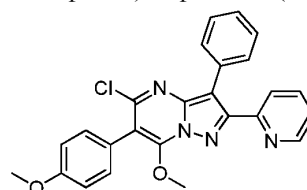
Этап D. 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



Раствор 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона (1 г, 2,44 ммоль) в POCl₃ (15 мл) в запаянной пробирке нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Остаток доводили до pH 7 путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=10:1), в результате чего получали 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (900 мг).

ЖХ-МС: m/z 447,3 (M+H)⁺.

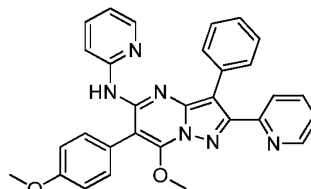
Этап E. 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



К раствору 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (900 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaOMe (0,5 мл, 5,0 ммоль/мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь доводили до pH 7 путем добавления 1 н. раствора HCl. Затем смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт -5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (500 мг).

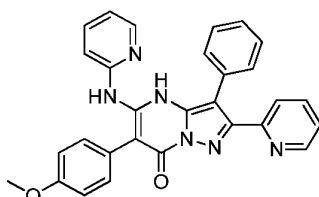
ЖХ-МС: m/z 443,4 (M+H)⁺.

Этап F. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-N,2-ди(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (150 мг, 0,34 ммоль), пиридин-2-амина (35 мг, 0,37 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,6 мг, 0,034 ммоль), Xantphos (40 мг, 0,068 ммоль) и Cs₂CO₃ (222 мг) в диоксане (5 мл) нагревали до 120°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали ДХМ/MeOH=20:1), в результате чего получали целевой продукт (неочищенный, 80 мг), которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап Г. 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

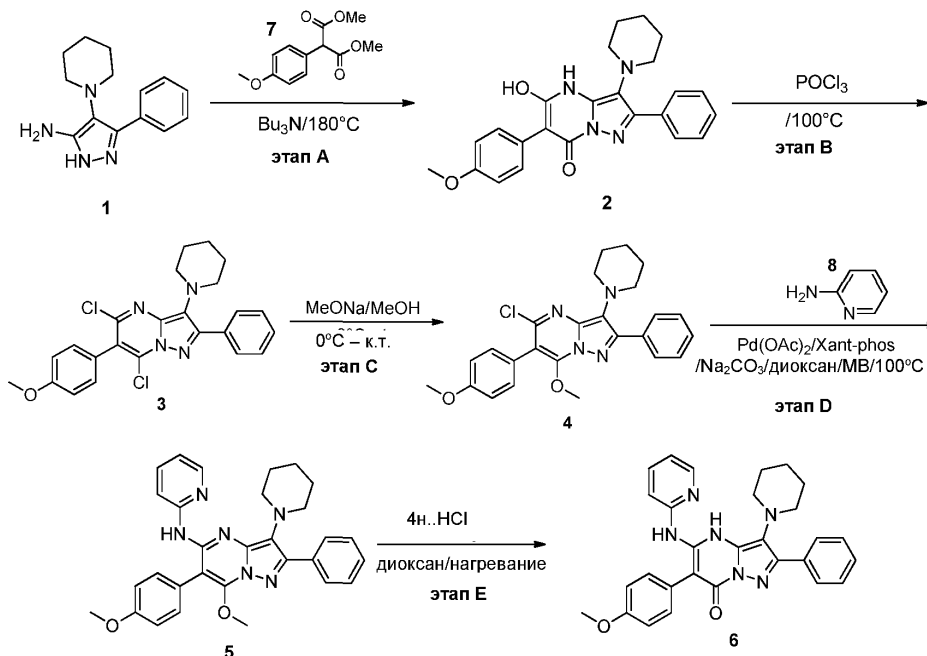


К раствору 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-N,2-ди(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (неочищенного 80 мг) в MeOH (5 мл) добавляли HCl в диоксане (5 мл, 4 ммоль/мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подщелачивали насыщенным NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

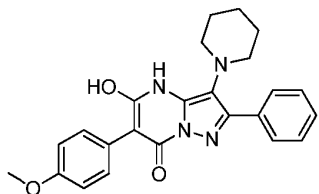
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 15,86 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,98-8,10 (m, 1H), 7,92 (d, J=3,8 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,45-7,60 (m, 4H), 7,27-7,45 (m, 5H), 7,00-7,14 (m, 3H), 3,84 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 487,2 (M+H)⁺.

Соединение 181. 6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



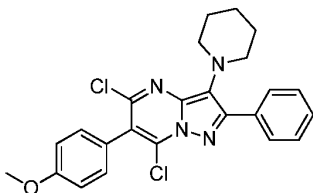
Этап А. 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Суспензию 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амина (2 г, 8,254 ммоль) и диметил-2-(4-метоксифенил)малоната (2,95 г, 12,38 ммоль) в трибутиламине (25 мл) нагревали до 180°C в течение 2,5 ч в защитной атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к.т. и перемешивали с петролейным эфиром. Осевшие вещества фильтровали и промывали этилацетатом, в результате чего получали 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (3 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 417,2 (M+H)⁺.

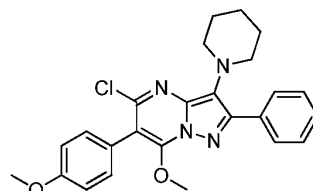
Этап В. 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



Раствор 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (3 г, 7,203 ммоль) в POCl_3 (30 мл) нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали для удаления POCl_3 . Остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт (2,5 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 453,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

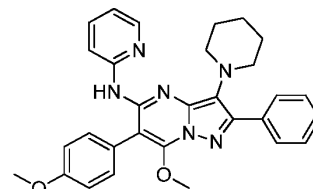
Этап С. 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



К раствору 5,7-дихлор-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (1 г, 2,4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли MeONa (30% масс. в метаноле, 1,3 мл, 7,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили ледяной водой при 0°C , разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (ДХМ:МеОН=30:1), в результате чего получали 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (550 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 449,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап D. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

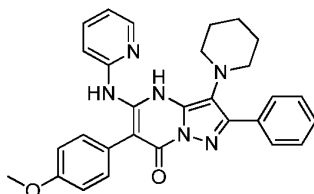


Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 0,446 ммоль), пиридин-2-амина (125 мг, 12,38 ммоль, 3 экв.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 мг, 0,089 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (103 мг, 0,178 ммоль, 0,4 экв.) и Na_2CO_3 (188 мг, 1,782 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали и нагревали до 100°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией (для элюирования использовали ДХМ/МеОН=20:1), в результате чего получали 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (80 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,49 (d, $J=5,64$ Гц, 1H), 8,21-8,38 (m, 2H), 8,07 (d, $J=7,25$ Гц, 2H), 7,36-7,60 (m, 6H), 7,16 (d, $J=8,60$ Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (br. s., 4H), 1,80 (br. s., 4H), 1,60 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 507,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап Е. 6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

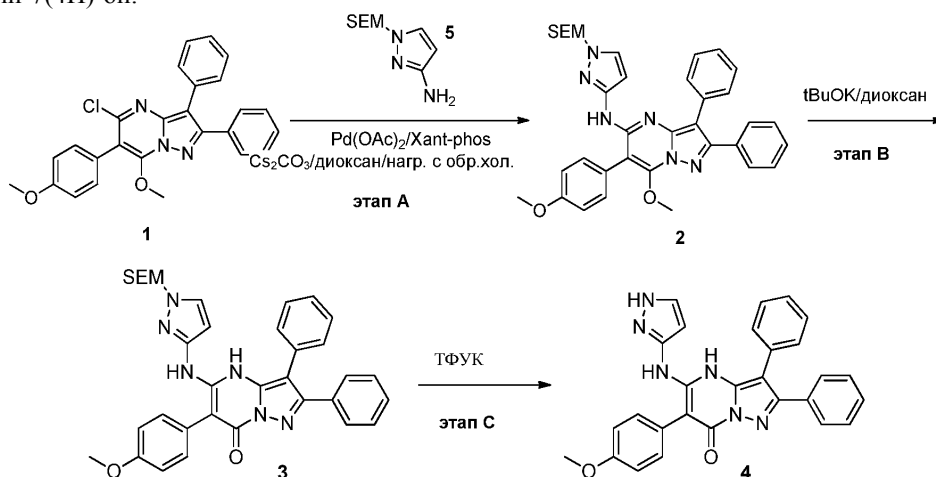


Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (100 мг, 0,198 ммоль) в 4,0 М НСl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в 7 н. NH₃ в метаноле и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,31 (d, J=4,88 Гц, 1H), 8,12 (d, J=7,63 Гц, 2H), 7,94 (t, J=7,32 Гц, 1H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,34 (m, J=8,55 Гц, 2H), 7,19 (t, J=6,26 Гц, 1H), 7,03 (m, J=8,55 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,20 (br. s., 4H), 1,73 (br. s., 4H), 1,53-1,68 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 493,4 (M+H)⁺.

Соединение 182. 5-((1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап А. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (500 мг, 1,1 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амина (314 мг, 1,47 ммоль), Pd(OAc)₂ (38 мг, 0,16 ммоль), Xantphos (98 мг, 0,16 ммоль) и Cs₂CO₃ (740 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере N₂. За протеканием реакции следили методом ЖХ-МС до полного превращения исходного материала. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования ДХМ:MeOH=40:1, в результате чего получали промежуточное соединение 2 (500 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 619,5 (M+H)⁺.

Этап В. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

Промежуточное соединение 2 (500 мг, 0,81 ммоль) 2-метилпропан-2-олат натрия (155 мг, 1,62 ммоль) в диоксане перемешивали при 110°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения. Смесь подкисляли до pH 7 и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 605,3 (M+H)⁺.

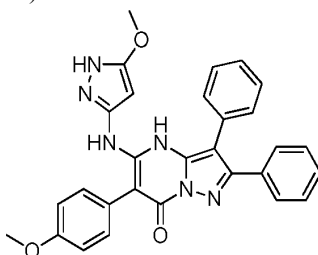
Этап С. 5-((1H-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

Промежуточное соединение 3 (300 мг, 0,49 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который добавляли в воду с аммиаком (5 мл) и перемешивали дальше в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,46 (s, 1H), 12,67 (br. s., 1H), 8,96 (br. s., 1H), 7,70 (br. s., 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,35-7,43 (m, 6H), 7,29 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,00-6,09 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 475,5 (M+H)⁺.

Соединение 183. 5-((5-метокси-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 182, используя промежуточное соединение 5 как 5-метокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-амин на этапе А.

Этап А. Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (441 мг, 1 ммоль), 5-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-амин (243 мг, 1 ммоль, 1 экв.), Pd(OAc)₂ (44,8 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (57,8 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (650 мг, 2 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной обработки без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 649,4 (M+H)⁺.

Этап В. Смесь 7-метокси-N-(5-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-3-фенил-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (800 мг, 1,23 ммоль) и 2-метилпропан-2-олата натрия (197 мг, 4,9 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH 7 и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH=40:1), в результате чего получали 5-((5-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (300 мг) в виде серого твердого вещества.

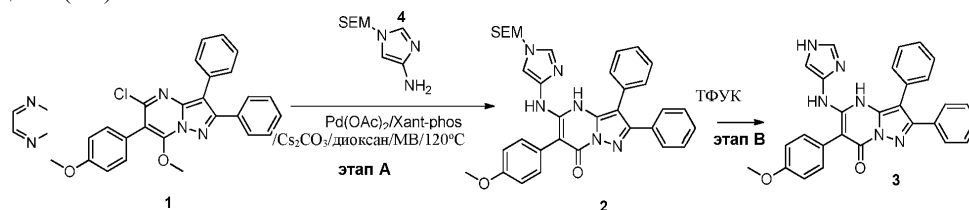
ЖХ-МС: m/z 635,3 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор 5-((5-метокси-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,19 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

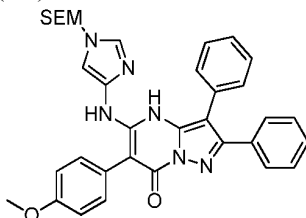
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,49-7,66 (m, 3H), 7,45 (br. s., 3H), 7,37 (br. s., 4H), 7,31 (br. s., 4H), 7,06 (br. s., 2H), 5,27 (br. s., 1H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 505,5 (M+H)⁺.

Соединение 184. 5-((1Н-имидазол-4-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап А. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-4-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

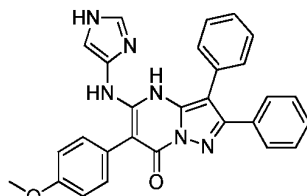


Проводили реакцию смеси 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг, 0,68 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-4-амин (289,7 мг, 1,36 ммоль), диацетата палладия (30,5 мг, 0,14 ммоль), Xantphos (117,8 мг, 0,20 ммоль) и карбоната цезия (486,6 мг, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) в микроволновом реакторе при 120°C в течение 45 мин в атмосфере азота. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали при помощи целита, разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной тонкослой-

ной хроматографией (ДХМ:MeOH=40:1), в результате чего получали 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин (110 мг, желтое твердое вещество) и 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (40 мг, желтое твердое вещество).

ЖХ-МС: m/z 605,3 (M+H)⁺.

Этап В. 5-((1H-имидазол-4-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

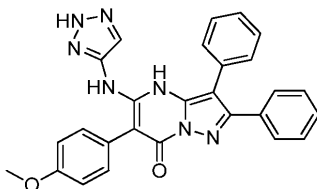


К раствору 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имид азол-4-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (40 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1,5 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли ТФУК (1,5 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Смесь концентрировали и добавляли NaOH (1 М) до pH>7, в результате чего получали чистый продукт.

¹H-ЯМР (ФТУК-d): δ 8,54 (s, 1H), 7,41-7,67 (m, 11H), 7,37 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,22 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 475,4 (M+H)⁺.

Соединение 185. 5-((2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 182, используя промежуточное соединение 5 как 2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-амин на этапе А.

Этап А. Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидина (50 мг, 0,11 ммоль), 2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-амин (31 мг, 0,147 ммоль, 1,3 экв.), Pd(OAc)₂ (5,1 мг, 0,027 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (13,1 мг, 0,027 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (66,7 мг, 0,283 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ под воздействием микроволнового излучения. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир:этилацетат=2/1), в результате чего получали 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин (30 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 619,9 (M+H)⁺.

Этап В. Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин (110 мг, 0,18 ммоль) и KO^tBu (50 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-((2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (130 мг), который использовали на следующем этапе без дополнительной обработки без дальнейшей очистки.

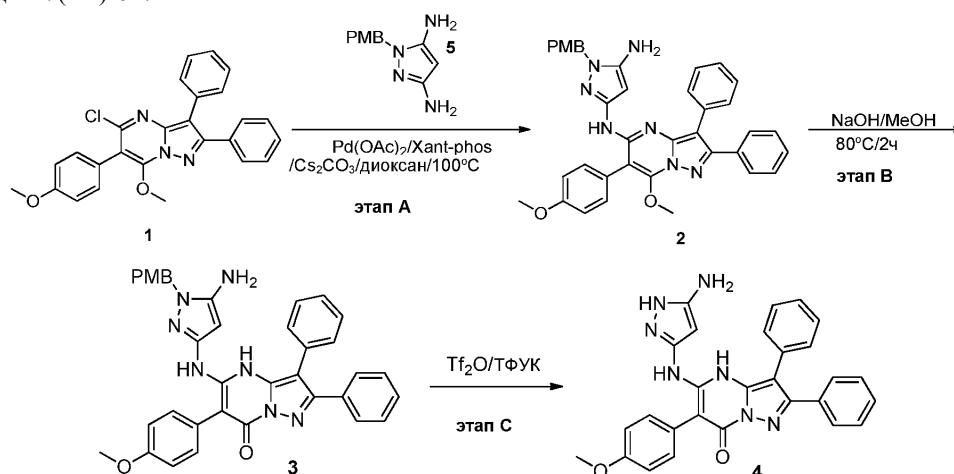
ЖХ-МС: m/z 605,9 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-((2-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (130 мг, 0,21 ммоль) в ТФУК (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток подщелачивали при помощи NH₃·H₂O до pH 8 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения.

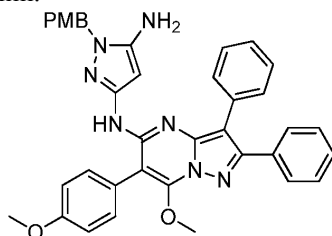
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,44-7,62 (m, 5H), 7,24-7,43 (m, 9H), 7,04 (d, J=8,1 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 476,3 (M+H)⁺.

Соединение 186. 5-((5-амино-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



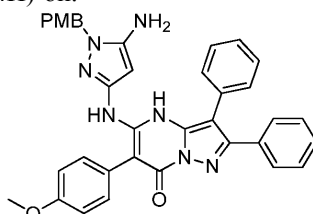
Этап А. N3-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3,5-диамин.



Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг, 0,68 ммоль), 1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3,5-диамина (296 мг, 1,36 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (30 мг, 0,14 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (156 мг, 0,27 ммоль, 0,4 экв.) и Cs₂CO₃ (441 мг, 1,36 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ:MeOH=50/1), в результате чего получали N3-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3,5-диамин (220 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 625,5 (M+H)⁺.

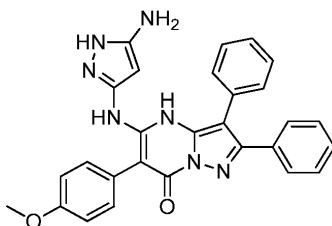
Этап В. 5-((5-амино-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору N3-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3,5-диамина (160 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 4 н. NaOH в MeOH (4 мл) и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток разделяли между водой (30 мл) и этилацетатом (50 мл). Слой в этилацетате сушили и концентрировали, в результате чего получали 5-((5-амино-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (20 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 610,5 (M+H)⁺.

Этап С. 5-((5-амино-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

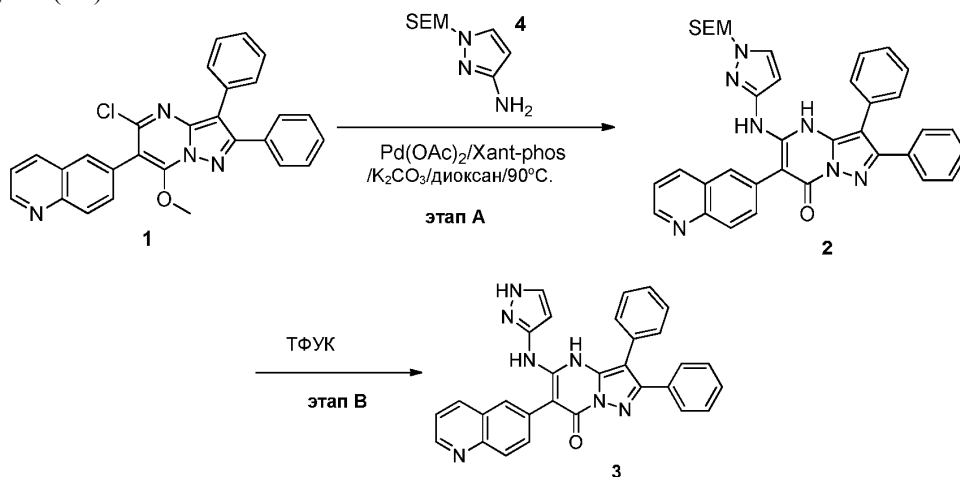


К 5-((5-амино-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-ону (20 мг, 0,03 ммоль) в ТФУК (2 мл) добавляли Tf_2O (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали ниже $40^\circ C$, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

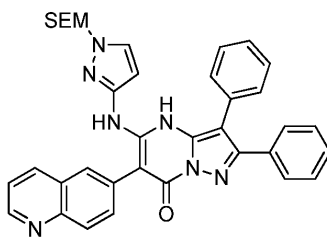
1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 13,94 (br. s., 1H), 11,27 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 7,44-7,56 (m, 4H), 7,31-7,40 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,95-7,06 (m, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,25 (br. s., 2H), 5,13 (s, 1H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 490,1 ($M+H$) $^+$.

Соединение 187. 5-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



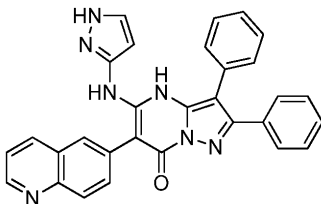
Этап А. 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолина (300 мг, 0,65 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-амина (166 мг, 0,78 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (30 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.), Xantphos (28 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (147 г, 1,30 ммоль, 2,10 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали при $90^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат/ДХМ=10/1/1), в результате чего получали 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (90 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 625,9 ($M+H$) $^+$.

Этап В. 5-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

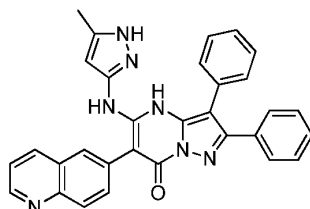


Раствор 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (90 мг, 0,14 ммоль) в ТФУК (8 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Смесь подщелачивали аммиаком до pH 8 и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ТФУК-d): δ 9,32 (br. s., 1H), 9,25 (br. s., 1H), 8,66 (br. s., 1H), 8,57 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,43 (br. s., 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,80 (br. s., 2H), 7,64 (s, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,57 (br. s., 4H), 6,27 (br. s., 1H).

ЖХ-МС: m/z 496,2 (M+H)⁺.

Соединение 188. 5-((5-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения соединения 182, используя промежуточное соединение 1 как 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил и промежуточное соединение 5 как 5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-амин на этапе А.

Этап Е (стехиометрия). 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил (200 мг, 0,432 ммоль), 5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-амин (147 мг, 0,65 ммоль), Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,043 ммоль), Xantphos (50 мг, 0,086 ммоль), Cs₂CO₃ (281 мг, 0,86 ммоль) в диоксане (15 мл) в условиях нагревания до 110°C в течение ночи в атмосфере N₂.

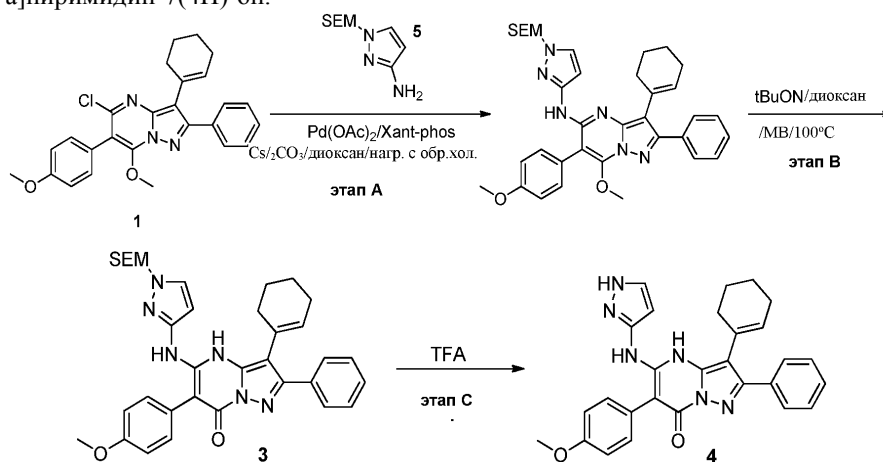
ЖХ-МС: m/z 640,3 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 5-((5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (40 мг, 0,63 ммоль) в ДХМ (90 мл) добавляли ТФУК (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к.т. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подщелачивали аммиаком (4 мл) и концентрировали с получением целевого продукта.

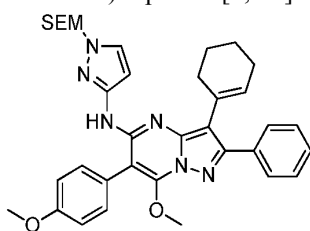
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,65 (br. s., 1H), 12,35 (br. s., 1H), 9,15 (br. s., 1H), 8,94 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8,42 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,26-7,47 (m, 5H), 5,74 (s, 1H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 509,9 (M+H)⁺.

Соединение 189. 5-((1Н-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



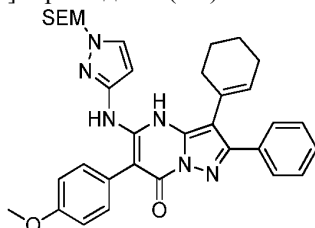
Этап А. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Проводили реакцию смеси 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг, 0,67 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-амина (430,8 мг, 2,02 ммоль), палладия диацетат (30,2 мг, 0,13 ммоль), Xantphos (116,8 мг, 0,20 ммоль) и карбоната цезия (438,4 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) в реакторе при 100°C в атмосфере N₂ в течение 45 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), фильтровали при помощи целита, промывали водным NH₄Cl (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат= 4:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (220 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 623,3 (M+H)⁺.

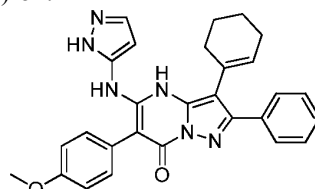
Этап В. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Проводили реакцию раствора 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (220 мг, 0,35 ммоль), трет-бутоксид натрия (67,9 мг, 0,71 ммоль) и воды (3 капли) в 1,4-диоксане (8 мл) в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. К остатку добавляли MeOH (4 мл), осадок фильтровали, промывали метанолом (MeOH) (4 мл), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (130 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 609,3 (M+H)⁺.

Этап С. 5-((1Н-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

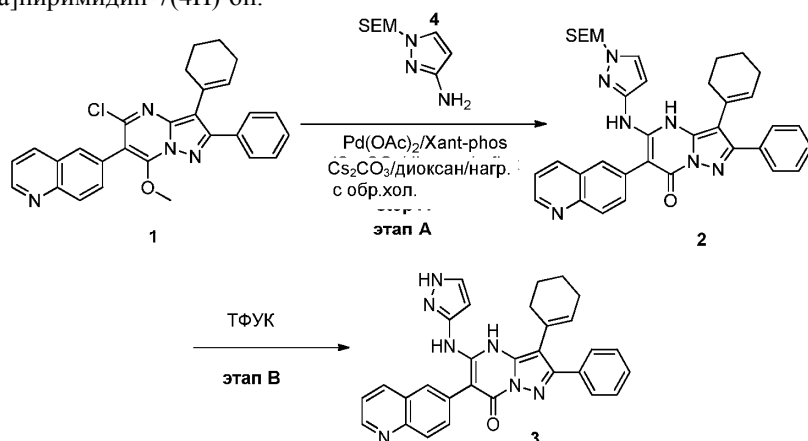


Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (130 мг, 0,21 ммоль) в ТФУК/ДХМ (2 мл/1 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч, в результате чего получали 5-((1Н-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

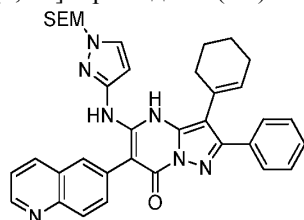
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,30 (s, 1H), 12,77 (br. s., 1H), 8,90 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,3 Гц, 2H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (s, 0,5H), 6,97-7,08 (m, 2,5H), 6,09 (s, 1H), 6,01 (br. s., 1H), 3,80-3,88 (m, 3H), 2,38 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,61-1,83 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 479,1 (M+H)⁺.

Соединение 190. 5-((1H-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



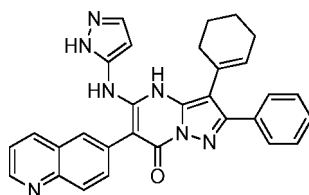
Этап А. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Суспензию 6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинила (350 мг, 0,8 ммоль) и 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амин (356,4 мг, 1,7 ммоль), Pd(OAc)₂ (206,3 мг, 0,9 ммоль), Xantphos (579,9 мг, 1,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (597,7 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали при помощи целита, разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ:MeOH=25:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (160 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 630,3 (M+H)⁺.

Этап В. 5-((1H-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

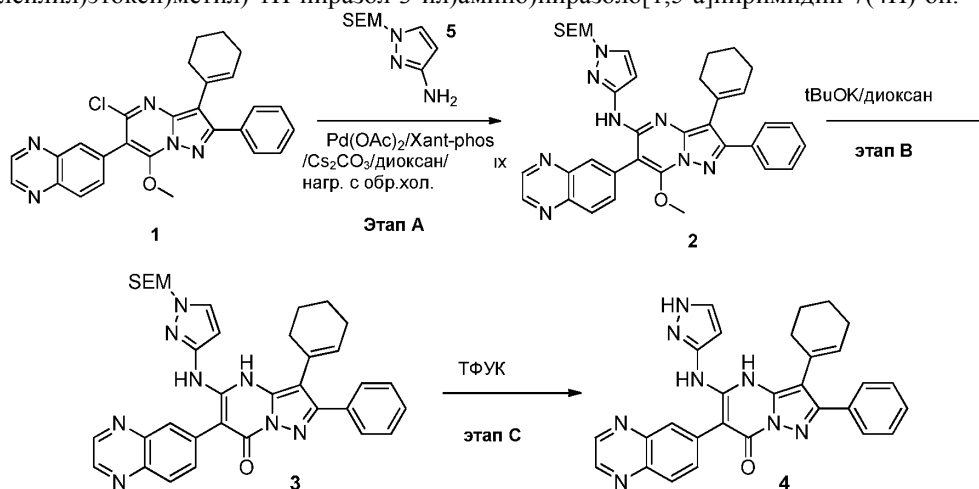


К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (60 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (1 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли ТФУК (2 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли NH₄OH (5 мл), в результате чего получали 5-((1H-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

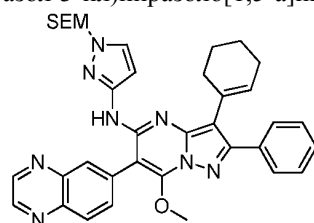
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,37 (br. s., 1H), 9,13 (br. s., 1H), 8,88-8,98 (m, 1H), 8,41 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,9 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67-7,82 (m, 4H), 7,33-7,63 (m, 5H), 6,02 (br. s., 2H), 2,38 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,72 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 500,2 (M+H)⁺.

Соединение 191. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



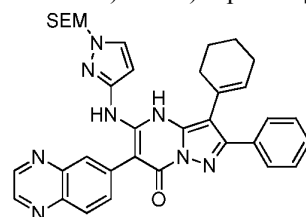
Этап А. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Проводили реакцию смеси 6-(5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиноксалина (150 мг, 0,32 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амина (137,0 мг, 0,65 ммоль), диацетата палладия (14,5 мг, 0,05 ммоль), Xantphos (55,5 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (209,5 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) в микроволновом реакторе при 100°C в атмосфере N_2 в течение 45 мин. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), фильтровали при помощи целита, промывали водным NH_4Cl (30 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=30:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (80 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 645,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

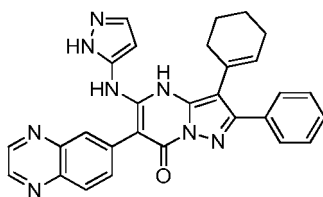
Этап В. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (80 мг, 0,1 ммоль) и $t\text{BuOK}$ (83,5 мг, 0,7 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (6 мл/1 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали водой (30 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=15:1), в результате чего получали желтое твердое вещество (50 мг).

ЖХ-МС: m/z 631,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. 5-((1Н-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

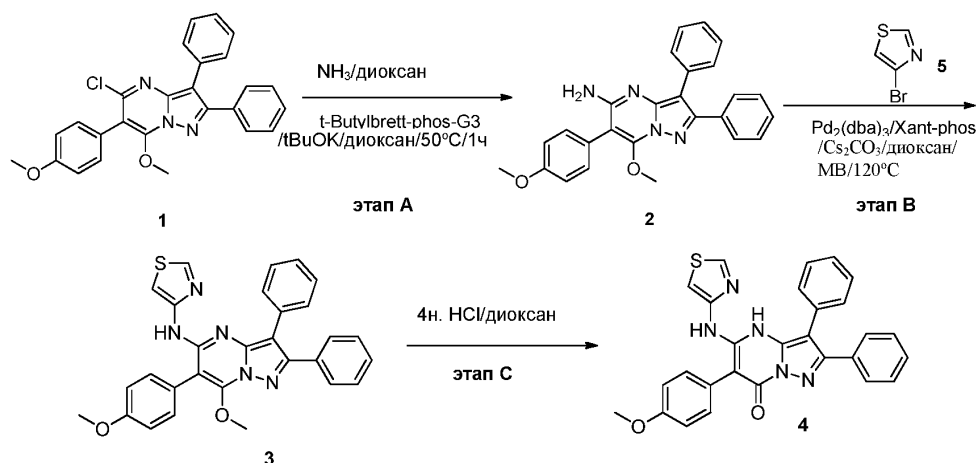


К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)-5-((1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (1,5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли ТФУК (1,5 мл) по каплям. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли NH₄OH (5 мл), в результате чего получали 5-((1Н-пиразол-5-ил)амино)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

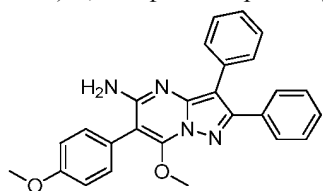
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,38 (br. s., 1H), 12,83 (br. s., 1H), 9,29 (br. s., 1H), 8,97 (s, 2H), 8,17 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J=7,0 Гц, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 6,04 (br. s., 1H), 5,97 (br. s., 1H), 2,39 (br. s., 2H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,72 (d, J=4,0 Гц, 5H).

ЖХ-МС: m/z 501,2 (M+H)⁺.

Соединение 192. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(тиазол-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап А. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

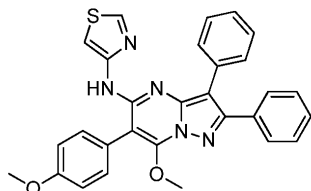


Суспензию промежуточного соединения 1 (880 мг, 2 ммоль), смеси NH₃/диоксан (0,4 н., 15 мл, 6,0 ммоль, 3 экв.) и tBuBrettphos Pd G3 (540 мг, 0,4 ммоль, 0,2 экв.), tBuBrettphos (98 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.), t-BuONa (580 мг, 6 ммоль, 3,0 экв.) и 1,4-диоксан (4 мл) в 25 мл сосуде для микроволновой обработки в атмосфере N₂. Сосуд запаивали и нагревали в течение 1 ч при постоянной температуре 50°C. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=20:1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (400 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,47-7,56 (m, 2H), 7,29-7,43 (m, 10H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,08 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,48-5,96 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 423,2 (M+H)⁺.

Этап В. N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)тиазол-4-амин.



Суспензию промежуточного соединения 2 (84 мг, 0,2 ммоль), 4-бромтиазол (164 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.), tBuBrettphos Pd G3 (54 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.), tBuBrettphos (9,8 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), t-BuONa (58 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и 1,4-диоксанв (2 мл) в 10 мл сосуде для микроволновой обработке в атмосфере N₂. Сосуд запаивали и нагревали в течение 1 ч при постоянной температуре 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали в вакууме и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=20:1), в результате чего получали промежуточное соединение 3 (40 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 406,1 (M+H)⁺.

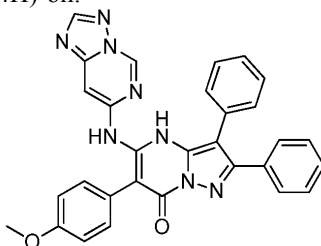
Этап С. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(тиазол-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

Смесь промежуточного соединения 3 (40 мг, 0,08 ммоль) в смеси HCl/диоксан (5 мл, 1н.) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевой продукт 4.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,04 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 6H), 7,28-7,34 (m, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,01-7,09 (m, J=9,2 Гц, 2H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 492,1 (M+H)⁺.

Соединение 152. 5-([1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-иламино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с процедурами для получения соединения 192 этапами В-С, используя в качестве исходного материала 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

Этап В (стехиометрия). 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (210 мг, 0,5 ммоль), 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин (135 мг, 0,9 ммоль), Pd(OAc)₂ (62 мг, 0,25 ммоль, 0,5 экв.), Xantphos (310 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (500 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°C в течение 1 ч в атмосфере N₂.

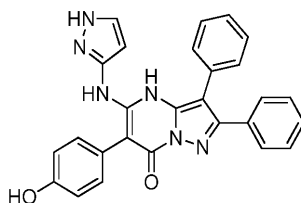
ЖХ-МС: m/z 541,2 (M+H)⁺.

Этап С. Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-7-амин (100 мг, 0,19 ммоль) в смеси HCl-1,4-диоксан (15 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,73 (br. s., 1H), 9,59 (br. s., 1H), 9,33 (br. s., 1H), 8,47 (s, 1H), 7,43-7,65 (m, 5H), 7,24-7,43 (m, 7H), 7,12 (s., 1H), 6,96 (d, J=8,2 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 527,2 (M+H)⁺.

Соединение 193. 5-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



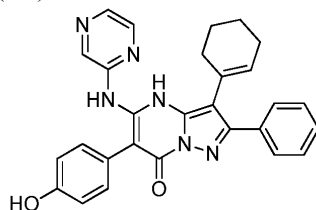
К раствору 5-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 182, 50 мг, 0,11 ммоль) в безводном ДХМ (5 мл) добавляли раствор VBr₃ (40 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Суспензию нейтрализовали метанолом (MeOH) при -78°C и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевой продукт 5-((1Н-пиразол-3-ил)амино)-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,45 (s, 1H), 12,66 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d,

$J=7,2$ Гц, 4H), 7,38 (t, $J=7,6$ Гц, 6H), 7,16 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,08 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z 461,7 (M+H)⁺.

Соединение 194. 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-2-фенил-5-(пиразин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

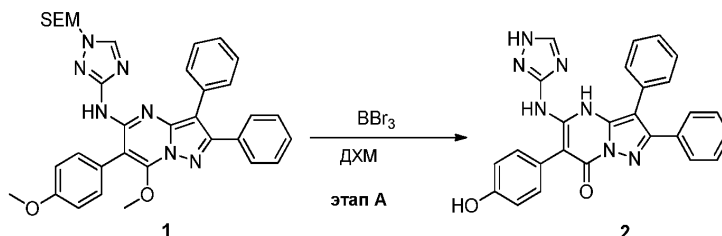


Смесь 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиразин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 158, 100 мг, 0,204 ммоль) и BBr_3 (1 М в дихлорметане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали метанолом при 0°C, в результате чего получали 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-2-фенил-5-(пиразин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 13,87 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,24 (d, $J=2,75$ Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (d, $J=7,02$ Гц, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,20 (d, $J=8,54$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,04 (br. s., 1H), 2,33 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 1,59-1,77 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 477,2 (M+H)⁺.

Соединение 195. 5-((1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Промежуточное соединение 1 получали в соответствии с процедурой для получения соединения 101 (этап А-Е), используя промежуточное соединение 9 как 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-амин на этапе Е.

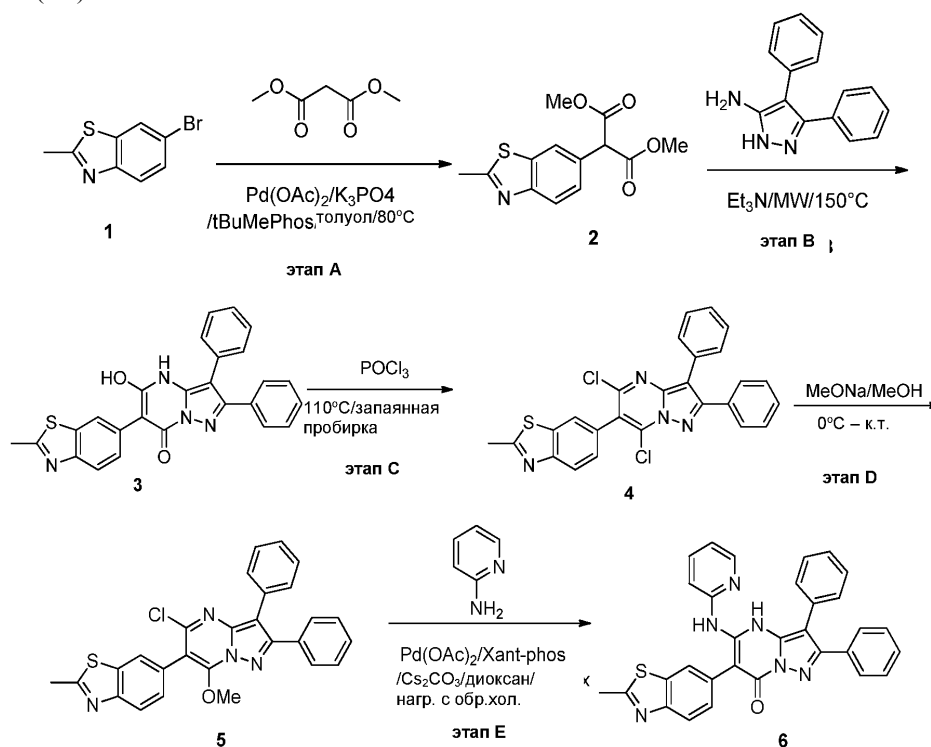
ЖХ-МС: m/z 620,3 (M+H)⁺.

Этап А. К раствору 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин 1 (80 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли BBr_3 (1,0 М в ДХМ, 1,5 мл). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя MeOH и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали продукт.

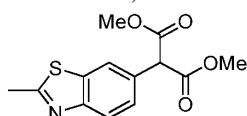
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 14,10 (br. s., 1H), 13,12 (br. s., 1H), 9,51 (br. s., 1H), 9,00 (br. s., 1H), 8,54 (br. s., 1H), 7,46-7,59 (m, 4H), 7,29-7,45 (m, 6H), 7,18 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,3$ Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 462,3 (M+H)⁺.

Соединение 196. 6-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап А. диметил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)малонат.

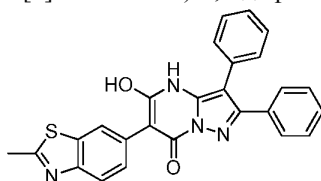


Смесь 6-бром-2-метилбензо[d]тиазола (4,5 г, 19,7 ммоль), диметилмалоната (5,2 г, 39,4 ммоль), Pd(OAc)₂ (882 мг, 3,94 ммоль), t-BuMePhos (2,45 г, 7,88 ммоль) и K₃PO₄ (9,5 г, 45,3 ммоль) в 100 мл безводного толуола перемешивали при 80°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=5:1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде белого твердого вещества (3,6 г).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,82-8,04 (m, 2H), 7,48 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,79 (s, 7H), 2,86 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 280,5 (M+H)⁺.

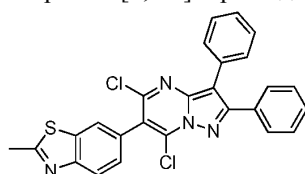
Этап В. 5-гидрокси-6-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь диметил-2-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)малоната (3 г, 10,7 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (2,1 г, 8,9 ммоль) в триэтилацетате (20 мл) перемешивали при 150°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Осевшие вещества суспендировали в смешанном растворе 2 мл ТГФ и 20 мл HCl (1 М) и перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом (10 мл), в результате чего получали целевой продукт в виде белого твердого вещества (2,7 г), которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 451,2 (M+H)⁺.

Этап С. 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2-метилбензо[d]тиазол.

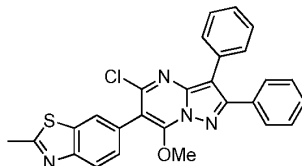


Смесь промежуточного соединения 3 (2,7 г, 6 ммоль) в POCl₃ (20 мл) перемешивали при 120°C в

течение ночи в запаянной пробирке. Смесь концентрировали. Остаток подщелачивали раствором NaHCO_3 до pH 7, экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3), сушили, концентрировали и очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=3:1), в результате чего получали промежуточное соединение 4 (2,1 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 487,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап D. 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2-метилбензо[d]тиазол.

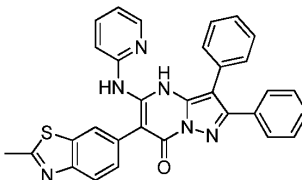


Промежуточное соединение 4 (2,1 г, 4,3 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и MeOH (20 мл) при 0°C. Добавляли по каплям NaOMe (464 мг, 8,6 ммоль) в MeOH (5 мл) и продолжали перемешивание в течение 16 ч при к.т. Смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=5:1), в результате чего получали целевой продукт 5 (1,6 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,07 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J=7,0$, 2,4 Гц, 2H), 7,54 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,48 (dd, $J=8,5$, 1,5 Гц, 1H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,32 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 2,90 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 483,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап E. 6-(2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

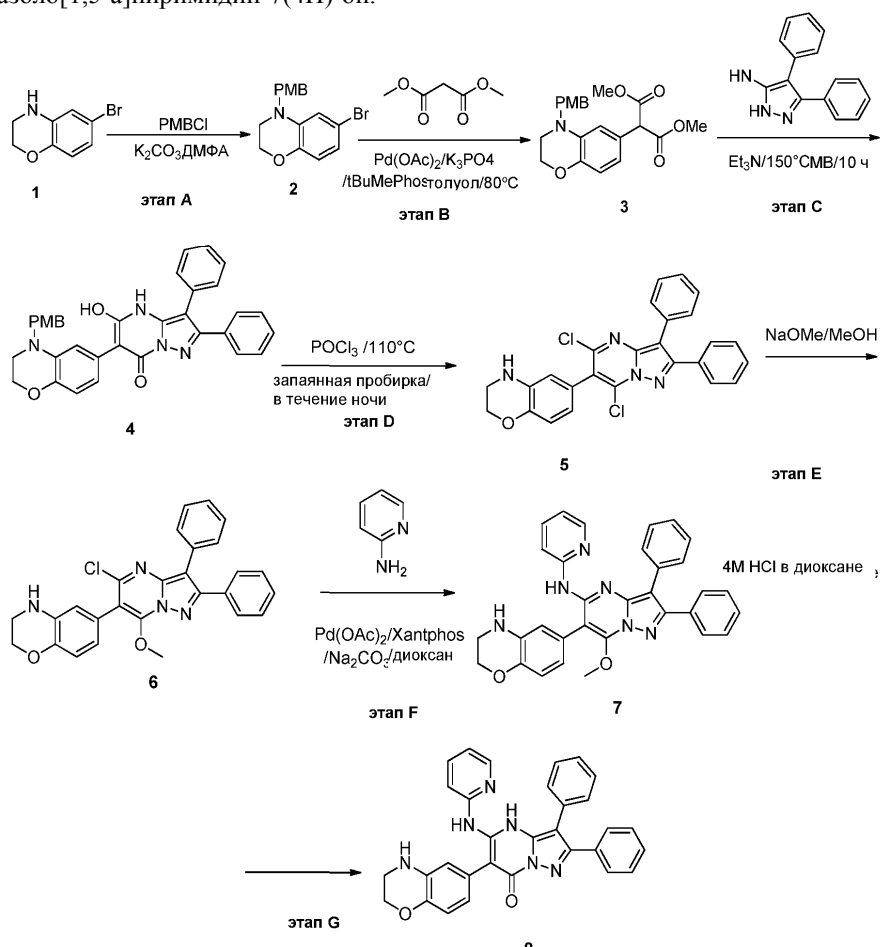


Суспензию промежуточного соединения 5 (482 г, 1 ммоль), пиразин-2-амина (94 мг, 1 ммоль), Pd(OAc)₂ (42,2 мг, 0,2 ммоль), Xantphos (23,1 мг, 0,4 ммоль) и Cs₂CO₃ (652 мг, 2 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере N₂. За протеканием реакции следили методом ЖХ-МС до полного превращения исходного материала. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6.

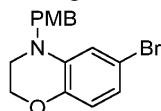
¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 15,25 (s, 1H), 8,05 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,92-8,01 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 4H), 7,45-7,53 (m, 5H), 7,39 (dd, $J=6,1$, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (d, $J=4,0$ Гц, 3H), 6,97 (dd, $J=7,2$, 5,0 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 527,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 197. 6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап А. 6-бром-4-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин.

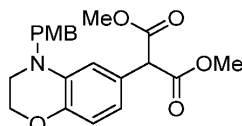


К смеси 6-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазина (10 г, 47 ммоль) и K_2CO_3 (13 г, 94 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (8,8 г, 56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=5:1), в результате чего получали целевой продукт (11 г) в виде белого твердого вещества.

1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*): δ 7,12-7,20 (m, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,80 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,61-6,73 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 3,76-3,80 (m, 3H), 3,22-3,30 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 334,5 ($M+H$) $^+$.

Этап В. диметил-2-(4-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил) малонат.

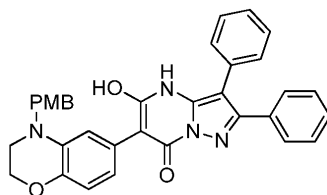


Смесь промежуточного соединения 2 (5,5 г, 16,5 ммоль), диметилмалоната (2,6 г, 19,8 ммоль) $Pd(OAc)_2$ (370 мг, 1,65 ммоль), *t*-BuMePhos (1,96 г, 3,63 ммоль) и K_3PO_4 (8 г, 37,95 ммоль) в 30 мл безводного толуола перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=4:1), в результате чего получали промежуточное соединение 3 (5,7 г) в виде белого твердого вещества.

1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*): δ 7,18-7,24 (m, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,83-6,89 (m, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,73-6,79 (m, 2H), 6,62 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,20-4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,24-3,31 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 386,5 ($M+H$) $^+$.

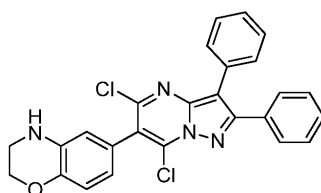
Этап С. 5-гидрокси-6-(4-(4-метоксибензил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь промежуточного соединения 3 (1,5 г, 3,8 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (760 мг, 3,2 ммоль) в триэтилацетате (20 мл) перемешивали при 150°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Остаток на фильтре суспендировали в смешанном растворе 2 мл ТГФ и 20 мл HCl (1 М) и перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Осадок фильтровали и промывали этилацетатом (10 мл), в результате чего получали продукт (1,3 г) в виде белого твердого вещества, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 557,2 (M+H)⁺.

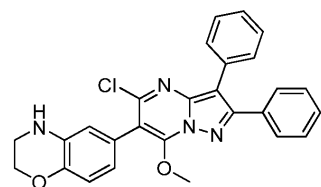
Этап D. 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин.



Промежуточное соединение 4 (1,3 г, 2,3 ммоль) растворяли в POCl₃ (15 мл) и перемешивали при 120°C в течение ночи в запаянной пробирке. Смесь концентрировали и подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 7. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3), сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенное промежуточное соединение 5 (2,1 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 473,3 (M+H)⁺.

Этап E. 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-6-ил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин.

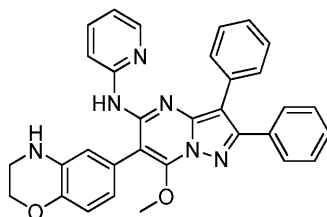


Промежуточное соединение 5 (500 мг, 1,06 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и MeOH (10 мл) при 0°C. Добавляли по каплям NaOMe (114 мг, 2,11 ммоль) в MeOH (5 мл) и продолжали перемешивание в течение 16 ч при к.т. Смесь концентрировали и очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=6:1), в результате чего получали целевой продукт (230 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-*d*): δ 7,64-7,71 (m, 2H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,36-7,44 (m, 5H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J=8,1 Гц, 1H), 6,64-6,75 (m, 2H), 4,32-4,40 (m, 2H), 4,15-4,19 (m, 3H), 3,48-3,55 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 469,4 (M+H)⁺.

Этап F. 6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил)-7-метокси-2,3-дифенил-N-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-амин.



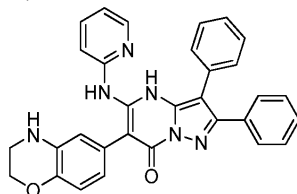
Суспензию промежуточного соединения 6 (200 мг, 0,43 ммоль), пиразин-2-амина (48 мг, 0,51 ммоль), Pd(OAc)₂ (9,6 мг, 0,043 ммоль), Xantphos (49,6 мг, 0,086 ммоль) и Cs₂CO₃ (280 мг, 0,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере N₂. За протеканием реакции следили методом ЖХ-МС до полного превращения исходного материала. Затем

реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования ДХМ:МеОН=40:1, в результате чего получали промежуточное соединение 7 (120 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,79 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8,18 (dd, J=4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,61-7,71 (m, 5H), 7,48 (s, 1H), 7,30-7,44 (m, 6H), 6,89-6,97 (m, 2H), 6,63-6,75 (m, 2H), 4,34 (t, J=4,3 Гц, 2H), 4,08-4,11 (m, 3H), 3,50 (d, J=4,3 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 527,2 (M+H)⁺.

Этап Г. 6-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

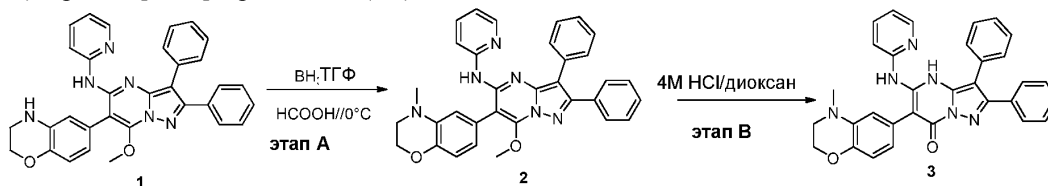


Раствор промежуточного соединения 7 (50 мг, 0,095 ммоль) в HCl (5 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали, подщелачивали аммиаком (5 мл, 7 М в MeOH) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8.

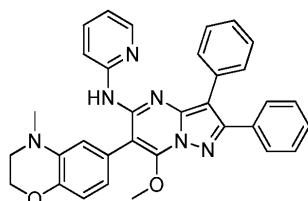
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 15,73 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,03 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,78 (br. s., 1H), 7,51-7,60 (m, 4H), 7,32-7,47 (m, 7H), 7,09 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,62 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,46-6,54 (m, 1H), 5,85 (br. s., 1H), 4,19 (br. s., 2H), 3,34-3,35 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 513,5 (M+H)⁺.

Соединение 198. 6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Этап А. 7-метокси-6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенил-N-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-a]пиримидин-5-амин.

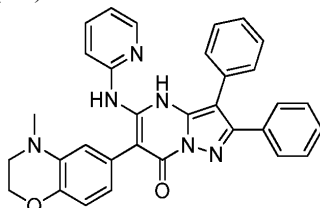


6-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-7-метокси-2,3-дифенил-N-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-a]пиримидин-5-амин (50 мг, 0,095 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до 0°C, добавляли HCOOH (5,2 мг, 0,114 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли по каплям NH₃ ТГФ (0,19 мл, 1М) при 0°C и медленно нагревали смесь до к.т. и продолжали перемешивание в течение 4 ч. Реакцию гасили, между делом добавляя раствор NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3), сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=3:1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (30 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,83 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J=4,3 Гц, 1H), 7,59-7,73 (m, 5H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,26-7,30 (m, 1H), 6,93 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,64-6,75 (m, 2H), 4,39 (t, J=4,1 Гц, 2H), 4,07-4,12 (m, 3H), 3,37 (d, J=4,3 Гц, 2H), 2,90 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 541,3 (M+H)⁺.

Этап В. 6-(4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-2,3-дифенил-5-(пиридин-2-иламино)пирозоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



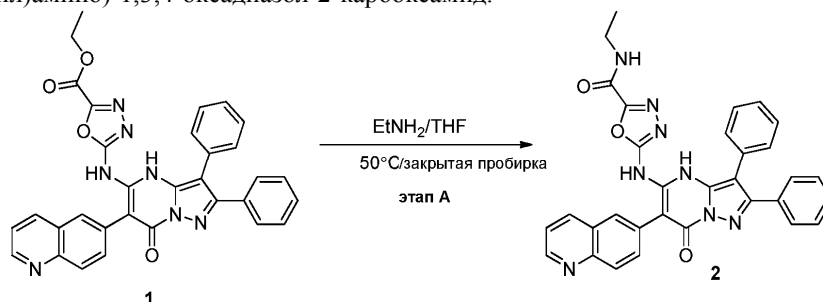
Промежуточное соединение 2 (30 мг, 0,056 ммоль) в HCl (10 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при

к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали, подщелачивали аммиаком (5 мл, 7 М в MeOH) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3.

$^1\text{H-NMR}$ (ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,07 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,76 (br. s., 2H), 7,65 (br. s., 1H), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,31-7,41 (m, 5H), 6,98 (br. s., 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,62-6,76 (m, 2H), 4,37 (br. s., 2H), 3,35 (br. s., 2H), 2,92 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 527,5 ($M+H$) $^+$.

Соединение 199. N-этил-5-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксамид.

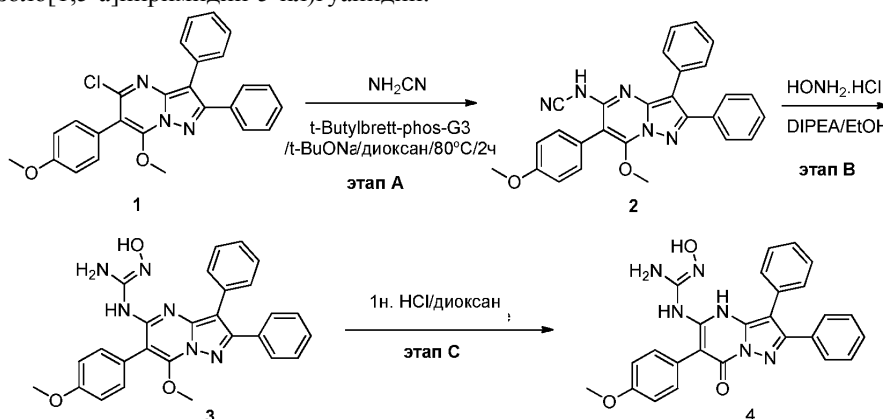


Этап А. К раствору соединения 1 (20 мг, ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли этиламин (вод. 0,1 мл) в запаянной пробирке и перемешивали смесь при 50°C в течение ночи, в результате чего получали целевой продукт 2.

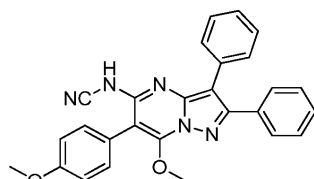
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 12,67 (br. s., 1H), 8,63-8,92 (m, 2H), 8,28-8,34 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 6H), 3,18 (dt, $J=13,2, 7,2$ Гц, 2H), 1,04 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 569,0 ($M+H$) $^+$.

Соединение 200. (Е)-2-гидрокси-1-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)гуанидин.



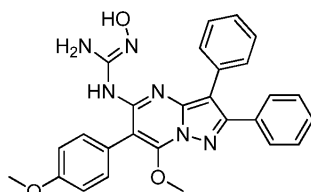
Этап А. N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)цианамид.



Смесь промежуточного соединения 1 (441 мг, 1 ммоль), NH_2CN (210 мг, 5,0 ммоль, 5 экв.), t-BuBrettphos Pd G3 (170 мг, 0,2 ммоль, 0,2 экв.), t-BuBrettphos (49 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и t-BuONa (288 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) в запаянном сосуде для микроволновой обработки (25 мл) в атмосфере N_2 нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=100:1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (180 мг).

ЖХ-МС: m/z 448,1 ($M+H$) $^+$.

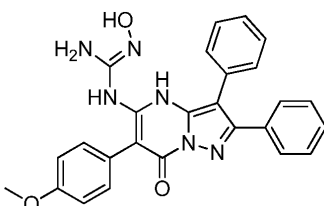
Этап В. (Е)-2-гидрокси-1-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)гуанидин.



К смеси промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,22 ммоль) и DIPEA (145 мг, 1,12 ммоль, 5,0 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли гидроксилamina гидрохлорид (47 мг, 0,67 ммоль, 3,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разделяли между этиламином и H₂O. Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 (30 мг).

ЖХ-МС: m/z 481,1 (M+H)⁺.

Этап С. (Е)-2-гидрокси-1-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)гуанидин.

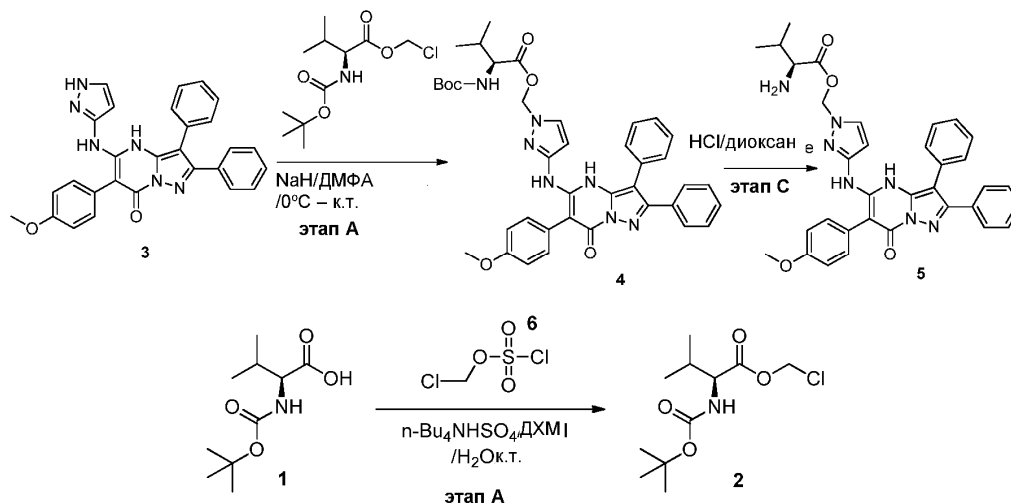


Смесь промежуточного соединения 3 (30 мг, 0,06 ммоль) в HCl/диоксан (5 мл, 1 н.) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевое соединение 4.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,23-7,52 (m, 12H), 7,01 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 467,2 (M+H)⁺.

Соединение 201. (S)-3-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-3-метилбутаноат.



Этап А. (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

К раствору промежуточного соединения 1 (1,4 г, 6,6 ммоль) в ДХМ/H₂O (10/10 мл) добавляли хлорметилсульфохлоридат 6 (1,3 г, 7,9 ммоль, 1,2 экв.), NaHCO₃ (4 экв.) и тетрабутиламмония гидро-сульфат (0,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 2 в виде бесцветного масла (1,5 г).

ЖХ-МС: m/z 266,2 (M+H)⁺.

Этап В. (S)-3-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат.

К раствору промежуточного соединения 3 (300 мг, ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли гидрид натрия (3 экв.) при 0°C. После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям (S)-хлорметил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутаноат 2 (3 экв.). Затем смесь перемешивали

при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 4 в виде белого твердого вещества. (240 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,07 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,49-7,57 (m, 4H), 7,36-7,42 (m, 6H), 7,28 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,14 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,97 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,77 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76-3,81 (m, 1H), 1,84 (dt, J=13,2, 6,8 Гц, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,74 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,71 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 704,1 (M+H)⁺.

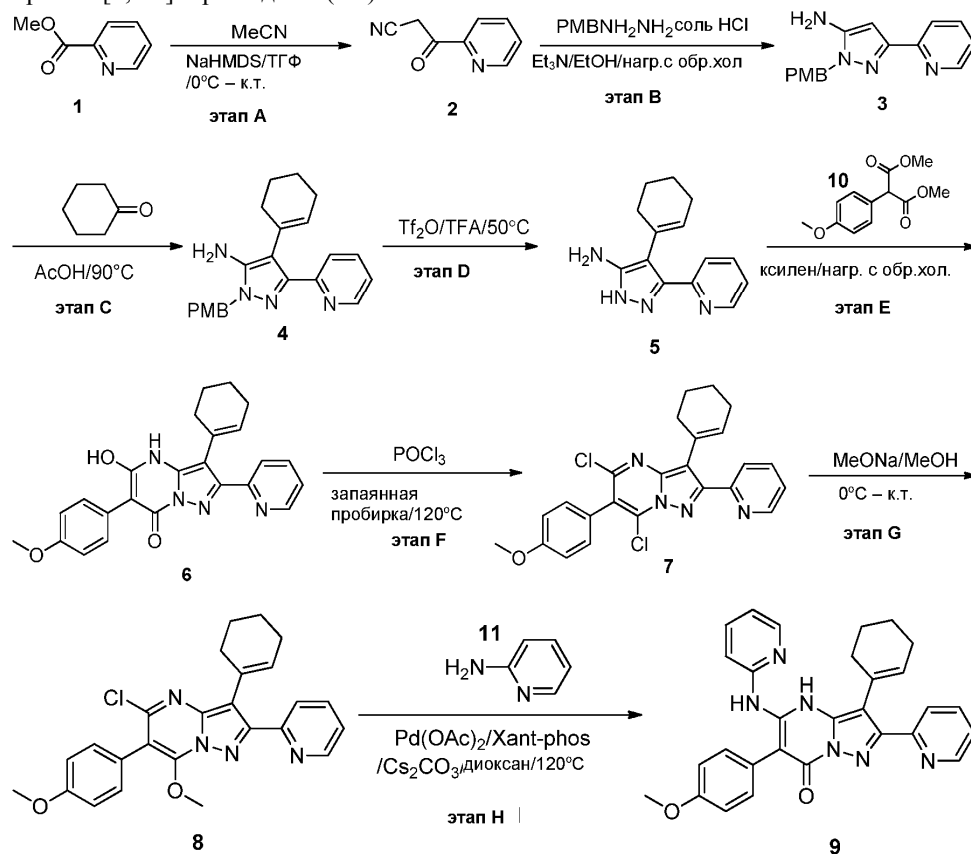
Этап С. (S)-3-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил-2-амино-3-метилбутаноат.

К раствору промежуточного соединения 4 (220 мг, 0,31 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли HCl-диоксан (4 моль/л, 5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Белый осадок отфильтровывали и смешивали с дихлорметаном (5 мл) и водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 5.

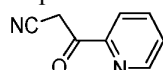
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,51 (d, J=6,2 Гц, 2H), 7,45 (br. s., 2H), 7,34 (br. s., 6H), 7,27 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,10-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,87-6,02 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,69 (m, 1H), 1,79-2,05 (m, 1H), 0,78 (br. s., 6H).

ЖХ-МС: m/z 604,0 (M+H)⁺.

Соединение 203. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Этап А. 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрил.



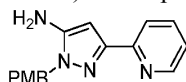
К раствору метилпиколината (13 г, 95 ммоль) и ацетонитрила (5,8 г, 142 ммоль) в ТГФ (150 мл) медленно добавляли NaHMDS (2 моль/л, 71 мл, 142 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч и давали нагреться до к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой, доводили соляной кислотой (2 моль/л) до pH 7 и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрил (12 г, 87% выход) в виде темно-коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,70 (dd, J=4,8, 0,6 Гц, 1H), 8,03-8,17 (m, 1H), 7,92 (td, J=7,8, 1,6 Гц,

1H), 7,58 (ddd, J=7,6, 4,8, 1,4 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 147,1 (M+H)⁺.

Этап В. 1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин.

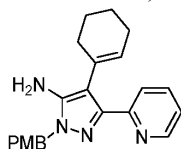


К раствору 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаннитрила (10 г, 68 ммоль) в EtOH (80 мл) добавляли (4-метоксибензил)гидразина гидрохлорид (15,5 г, 82 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламин (13,8 г, 137 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч в защитной атмосфере N₂. Затем смесь выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (100 мл), промывали водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт суспендировали в t-BuOMe (100 мл), перемешивали в течение 0,5 ч и отфильтровали, в результате чего получили 1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин в виде бледно-желтого твердого вещества (15,1 г, 79% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,50 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,77-7,83 (m, 1H), 7,73 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,11-7,26 (m, 3H), 6,84-6,90 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 281,2 (M+H)⁺.

Этап С. 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин.

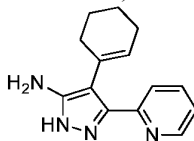


К раствору 1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (15,0 г, 54 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли циклогексанон (5,3 г, 54 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем добавляли ещё один 1 экв. циклогексанона и перемешивали смесь при 90°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Полученный остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (MeOH/ДХМ=1/20), в результате чего получали 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин в виде коричневого твердого вещества (6,8 г, 35% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,49 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,72 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,07-7,29 (m, 3H), 6,88 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,47 (br. s., 1H), 5,14 (s, 2H), 4,94 (br. s., 2H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (br. s., 2H), 1,98 (br. s., 2H), 1,59 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 361,2 (M+H)⁺.

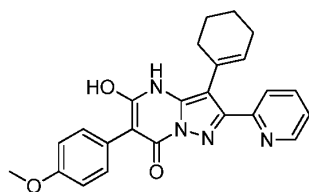
Этап D. 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин.



Раствор 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амина (6,8 г, 19 ммоль) в ТФУК/(CF₃SO₂)₂O (30 мл/10 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и обрабатывали насыщенным NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в NH₃/MeOH (7 моль/л, 50 мл) и добавляли гидрат гидразина (г, ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали остаток флэш-хроматографией (MeOH/ДХМ 1/20), в результате чего получали 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (3,6 г, 79% выход) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 241,2 (M+H)⁺.

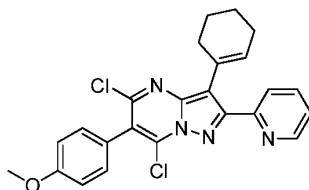
Этап Е. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Раствор 4-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-5-амина (3,6 г, 15 ммоль) и диметил-2-(4-метоксифенил)малоната (7,2 г, 30 ммоль, 2 экв.) в ксилене (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали и промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (4,0 г, 64% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 415,2 (M+H)⁺.

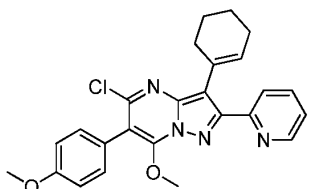
Этап F. 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.



Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (4,0 г, 10 ммоль) в POCl₃ (30 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и вливали в смесь лед-вода (100 мл). Смесь доводили до pH 7 путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=1:1), в результате чего получали 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (2,8 г, 64% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 451,1, 453,1 (M+H)⁺.

Этап G. 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин.

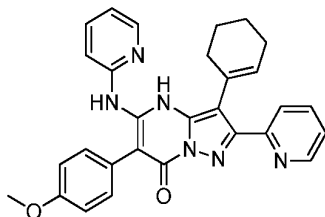


К раствору 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (2,8 г, 6 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли NaOMe (6,2 мл, 5,0 моль/л в MeOH) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и вливали в смесь лед-вода (100 мл). Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали дихлорметаном (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин (2,7 г, 97% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,70 (dt, J=4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,07 (d, J=8,6 Гц, 2H), 5,82 (br. s., 1H), 4,12 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,09 - 2,24 (m, 4H), 1,56-1,75 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 447,2, 449,2 (M+H)⁺.

Этап Н. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)-5-(пиридин-2-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

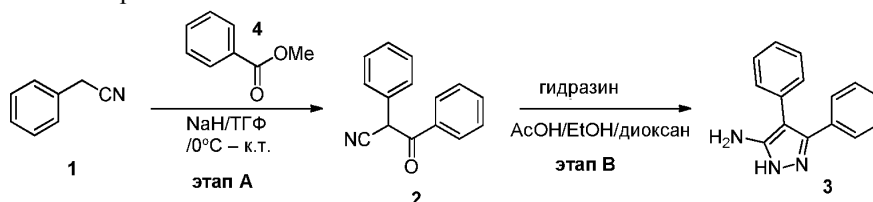


Суспензию 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг, 0,67 ммоль), пиридин-2-амина (126 мг, 1,34 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (90 мг, 0,40 ммоль, 0,6 экв.), Xantphos (232 мг, 0,40 ммоль, 0,6 экв.) и Cs₂CO₃ (437 мг, 1,34 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 130°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1,5 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 2H), 6,89-6,98 (m, 1H), 5,97 (br. s., 1H), 3,82 (s, 3H), 2,20 (br. s., 4H), 1,66 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 491,2 (M+H)⁺.

3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин.



Этап А. 3-оксо-2,3-дифенилпропаннитрил.

К раствору 2-фенилацетонитрила 1 (10 г, 85,3 ммоль) и метилбензоата 4 (12,2 г, 90 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли гидрид натрия (6,8 г, 170 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали 1 М хлороводородной кислотой до pH 6. Органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении досуха. К остатку добавляли петролейный эфир (60 мл) и перемешивали полученную мутную жидкость при к.т. в течение 3 ч. Осадок собирали фильтрацией и сушили под вакуумом, в результате чего получали 3-оксо-2,3-дифенилпропаннитрил 2 (15,3 г) в виде белого твердого вещества.

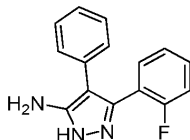
ЖХ-МС: m/z 222,1 (M+H)⁺.

Этап В. 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин.

Смесь 3-оксо-2,3-дифенилпропаннитрила (15 г, 67,8 ммоль), гидрата гидразина (7,6 г, 150 ммоль), уксусной кислоты (15 мл) и этанола (60 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь выпаривали до удаления этанола, а остаток доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл) дважды, объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-метокси-2-метилпропана, в результате чего получали 3, 4-дифенил-1H-пиразол-5-амин (16 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 236,1 (M+H)⁺.

3-(2-фторфенил)-4-фенил-1H-пиразол-5-амин.



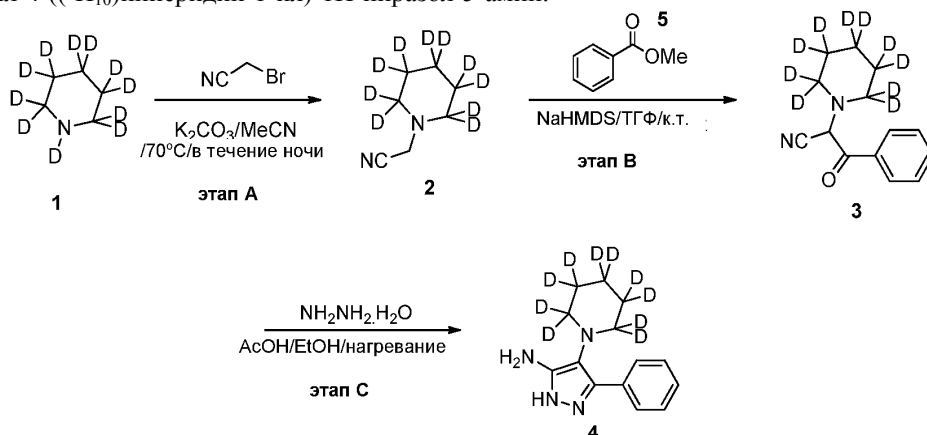
Это соединение получали в соответствии с процедурами для получения промежуточного соединения 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина, используя соединения 4 как метил-2-фторбензоат.

Этап А (стехиометрия). 2-фенилацетонитрил (5 г, 42,6 ммоль), метил-2-фторбензоат (6,9 г, 45 ммоль) и гидрид натрия (3,4 г, 85 ммоль) в ТГФ (60 мл), с охлаждением до 0°C.

ЖХ-МС: m/z 240,1 (M+H)⁺.

Этап В (стехиометрия). 3-(2-фторфенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил (3,25 г, 13,6 ммоль), гидрат гидразина (1,5 г, 30 ммоль), уксусная кислота (3 мл) и этанол (15 мл) в условиях нагревания с обратным холодильником в течение ночи.

ЖХ-МС: m/z 254,2 (M+H)⁺.

3-фенил-4-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин.Этап А. 2-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)ацетонитрил.

Смесь пиперидина-d₁₀ (100 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), 2-бромацетонитрила (150 мг, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (276 мг, 2 экв.) в CH₃CN (5 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали, фильтрат вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 2, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 135,0 (M+H)⁺.

Этап В. 3-оксо-3-фенил-2-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)пропаннитрил.

К смеси промежуточного соединения 2 (115 мг, 0,86 ммоль, 1 экв.) и метилбензоата (140 мг, 1,03 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли NaHMDS (2 М в ТГФ, 0,52 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 239,1 (M+H)⁺.

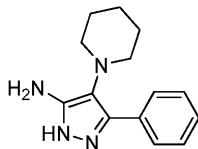
Этап С. 3-фенил-4-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин.

Смесь промежуточного соединения 3 (169 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.) и гидразина (71 мг, 1,42 ммоль, 2 экв.) в EtOH/АсОН (5/1,5 мл/1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 4 в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,52 (br. s., 1H), 7,85 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,38 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,22-7,29 (m, 1H), 4,35 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 253,1 (M+H)⁺.

3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения.

Промежуточного соединения 3 -фенил-4-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин, этапами В-С, используя в качестве исходного соединения 2-(пиперидин-1-ил)ацетонитрил.

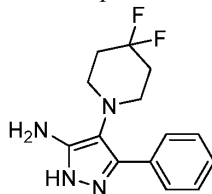
Этап В (стехиометрия). 2-(пиперидин-1-ил)ацетонитрил (7,8 г, 62 ммоль, 1 экв.), метилбензоат (9,4 г, 68 ммоль, 1,1 экв.) и NaHMDS (2 М в ТГФ, 46 мл, 1,5 экв.) в ТГФ (300 мл) при 0°C-к.т.

Этап С (стехиометрия). 3-оксо-3-фенил-2-(пиперидин-1-ил)пропаннитрил (5 г, 21,902 ммоль) и гидрат гидразина (3,3 г, 65,706 ммоль) в EtOH/АсОН (5/1, 30/6 мл) в условиях нагревания с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N₂.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,52 (br. s., 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,28 (br. s., 2H), 2,88 (t, J=5,0 Гц, 3H), 1,55 (br. s., 3H), 1,46 (d, J=4,0 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 243,2 (M+H)⁺.

4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Это соединение получали в соответствии с процедурой для получения промежуточного соединения 3-фенил-4-((²H₁₀)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина, этапами А-С, используя в качестве исходного материала 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид.

Этап А (стехиометрия). 4,4-дифторпиперидина гидрохлорид (1,0 г, 6,3 ммоль, 1 экв.), 2-бромацетонитрил (761 мг, 6,3 ммоль, 1 экв.), триэтиламин (2,2 г, 22,2 ммоль, 3,5 экв.) в ТГФ (30 мл) в условиях нагревания до 60°C в течение ночи.

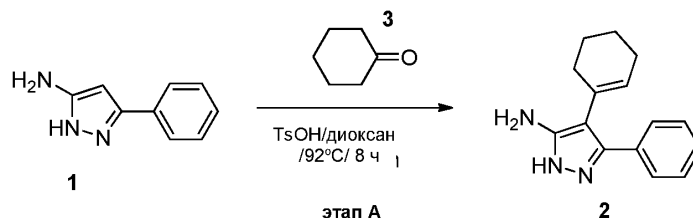
ЖХ-МС: m/z 161,0 (M+H)⁺.

Этап В (стехиометрия). 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)ацетонитрил (500 мг, 3,1 ммоль, 1 экв.), метилбензоат (467 мг, 3,4 ммоль, 1,1 экв.) и NaHMDS (2 М в ТГФ, 2,3 мл, 1,5 экв.) в ТГФ (30 мл) при 0°C-к.т.

Этап С (стехиометрия). 2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрил (380 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.) и гидрат гидразина (144 мг, 2,88 ммоль, 2 экв.) в EtOH/AcOH (5/1, 15/3 мл) в условиях нагревания с обратным холодильником в течение 6 ч.

ЖХ-МС: m/z 279,1 (M+H)⁺.

4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



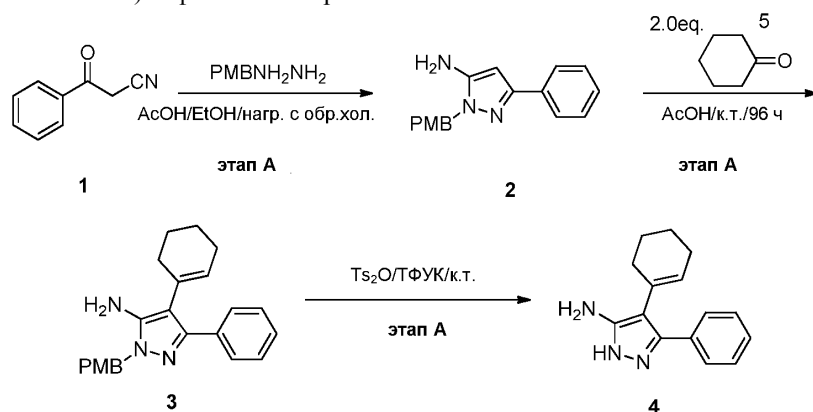
Этап А. 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.

Суспензию amino-пиразола (10 г, 62,9 ммоль) и циклогексанона (13 мл, 126 ммоль) и гидрата 4-метилбензолсульфоновой кислоты (11,4 г, 62,9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали в течение 8 ч при 90°C. Осадок собирали фильтрацией и промывали ацетонитрилом, в результате чего получали неочищенный продукт, который перекристаллизовывали из метанола, в результате чего получали 4-циклогексенил-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин (4,18 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,51 (d, J=6,98 Гц, 2H), 7,31-7,43 (m, 3H), 5,81 (br. s., 1H), 2,19 (br. s., 2H), 1,98 (d, J=1,88 Гц, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 240,1 (M+H)⁺.

4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Этап А. 1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.

Смесь 3-оксо-3-фенилпропаннитрила (14,5 г, 0,1 ммоль), (4-метоксибензил)гидразина (15,2 г, 0,1 ммоль), уксусной кислоты (40 мл) и этанола (150 мл) нагревали до 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т. и вливали в воду (300 мл). Смесь подщелачивали добавлением водного гидроксида натрия при 0°C до pH 7-8. Полученную суспензию фильтровали. Остаток на фильтре промывали водой, сушили под вакуумом, в результате чего получали 1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин (14,4 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,79 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,19 (d,

J=8,8 Гц, 2H), 6,89 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 280,1 (M+H)⁺.

Этап В. 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин.

Смесь 1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (9 г, 32,5 ммоль) и циклогексанона (6,4 г, 65,0 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (150 мл). К смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия при 0°C до pH 7-8.

Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир=1:3) на силикагеле, в результате чего получали 4-циклогексенил-1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (6,5 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 360,2 (M+H)⁺.

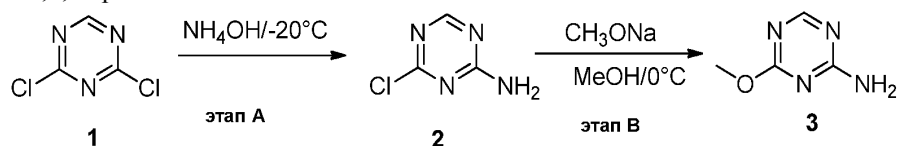
Этап С. 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин.

Смесь 4-циклогексенил-1-(4-метоксибензил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (6,0 г, 16,7 ммоль) и ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (12 мл) в трифторуксусной кислоте (36 мл) перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Смесь вливали в воду (50 мл). К смеси добавляли водный раствор гидроксида натрия при 0°C до pH 7-8. Смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20) на силикагеле, в результате чего получали 4-циклогексенил-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (2,6 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,51 (d, J=6,98 Гц, 2H), 7,31-7,43 (m, 3H), 5,81 (br. s., 1H), 2,19 (br. s., 2H), 1,98 (d, J=1,88 Гц, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 240,1 (M+H)⁺.

4-метокси-1,3,5-триазин-2-амин.



Этап А. 4-хлор-1,3,5-триазин-2-амин.

2,4-дихлор-1,3,5-триазин (8,0 г, 53,3 ммоль) добавляли порциями к 200 мл NH₄OH при -20°C. После добавления смесь перемешивали при -20°C в течение 10 мин, а затем фильтровали, промывали водой и сушили, в результате чего получали 4-хлор-1,3,5-триазин-2-амин (5,7 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

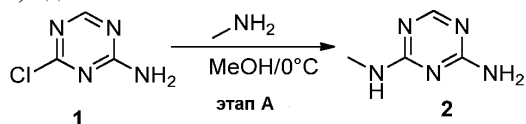
ЖХ-МС: m/z 131,1 (M+H)⁺.

Этап В. 4-метокси-1,3,5-триазин-2-амин.

К раствору 4-хлор-1,3,5-триазин-2-амина (5,7 г, 44,0 ммоль) в MeOH (100 мл), охлажденному 0°C, по каплям добавляли CH₃ONa (35,2 мл, 176,1 ммоль, 5,0 М). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Половину растворителя удаляли под вакуумом и фильтровали осадок, промывали водой, в результате чего получали 4-метокси-1,3,5-триазин-2-амин в виде белого твердого вещества (1,0 г).

ЖХ-МС: m/z 127,1 (M+H)⁺.

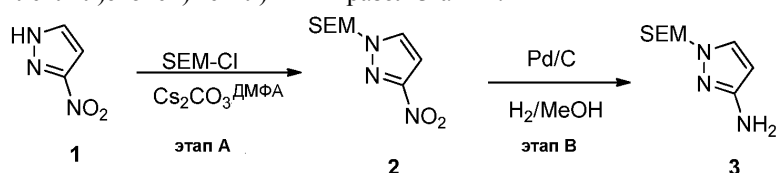
N2-метил-1,3,5-триазин-2,4-диамин.



Этап А. Смесь 4-хлор-1,3,5-триазин-2-амина (200 мг, 1,5 ммоль) в MeNH₂/ТГФ (2 моль/л, 10 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Смесь концентрировали под вакуумом и очищали остаток флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH 10/1), в результате чего получали целевой продукт в виде белого твердого вещества. (106 мг).

ЖХ-МС: m/z 125,9 (M+H)⁺.

1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амин.



Этап А. 3-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол.

Смесь соединения 1 (10 г, 0,089 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,9 г, 0,116 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3).

Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1), в результате чего получали соединение 2 (9 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 0,01-0,03 (m, 9H) 0,91-0,99 (m, 2H) 3,59-3,66 (m, 2H) 5,53 (s, 2H) 7,01 (d, J=2,69 Гц, 1H) 7,69 (d, J=2,69 Гц, 1H).

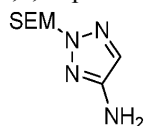
ЖХ-МС: m/z 244,5 (M+H)⁺.

Этап В. 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амин.

Соединение 2 (9 г, 0,037 ммоль) и Pd/C (0,9 г) в MeOH (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 214,5 (M+H)⁺.

2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-амин.



Это соединение получали в соответствии с процедурами для получения 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амина, используя промежуточное соединение 1 как 4-нитро-2H-1,2,3-триазол.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,00 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,49-3,58 (m, 2H), 0,69 -0,89 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

ЖХ-МС: m/z 215,2 (M+H)⁺.

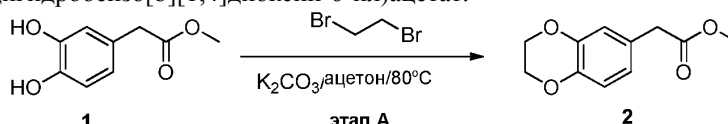
1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-3,5-диамин.



Этап А. Смесь малонитрила (1,9 г, 0,028 ммоль) и (4-метоксибензил)гидразина гидрохлорида (5,4 г, 0,028 ммоль) в EtOH (20 мл) и ТФУК (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в воде и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 219,5 (M+H)⁺.

Метил-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)ацетат.



К раствору метил-2-(3,4-дигидроксифенил)ацетата (4 г, 0,022 моль) в ДМФА (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (4,09 г, 0,022 моль) и K₂CO₃ (6 г, 0,044 моль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=10:1), в результате чего получали целевой продукт (1,3 г).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 6,73-6,81 (m, 3H), 6,65-6,73 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 5H), 3,55 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 223,1 (M+H)⁺.

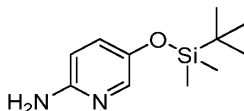
3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиридин-2-амин.



Этап А. К смеси 2-аминопиридин-3-ола (220 мг, 2 ммоль), 1H-имидазола (204 мг, 3 ммоль) в хлороформе (20 мл) медленно при к.т. добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (302 мг, 2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол:дихлорметан=1:50), в результате чего получали 3-(трет-бутил-диметилсилилокси) пиридин-2-амин (360 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС m/z: 225,1 (M+H)⁺.

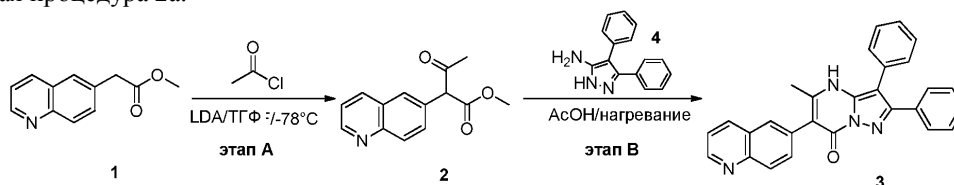
5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиридин-2-амин.



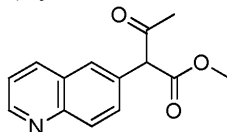
Это соединение получали как 3-(трет-бутилдиметилсилилокси)пиридин-2-амин, используя промежуточное соединение 1 как 6-аминопиридин-3-ол на этапе А.

ЖХ-МС m/z : 225,1 (M+H)⁺.

Общая процедура 2а.

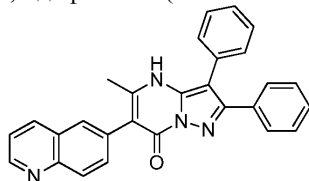


Этап А. метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат.



К раствору метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата 1 (148 г, 0,736 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 л) добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 589 мл, 0,883 моль, 1,2 экв.) по каплям при -30~-35°C. Смесь перемешивали при -30~-35°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (56 мл, 0,788 моль, 1,05 экв.). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×350 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 2 в виде коричневого масла (150 г, 84% выход).

Этап В. Соединение 204. 5-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

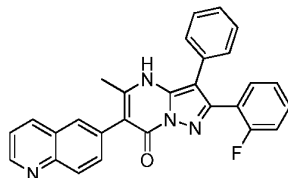


Смесь промежуточного соединения 2 (150 г) и 4 (1,0 экв.) в АсОН (700 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×100 мл), в результате чего получали целевой продукт 3.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,06 (s, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,24-7,51 (m, 10H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 429,3 (M+H)⁺.

Соединение 205. 2-(2-фторфенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 4 как 3-(2-фторфенил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В.

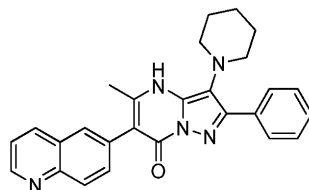
Раствор 3-(2-фторфенил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин (50 мг, 0,20 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (62,4 мг, 0,26 ммоль) в АсОН (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли насыщенный NaHCO₃ до pH>7. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл), промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН=25:1), в результате чего получали 2-(2-фторфенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,19 (br. s., 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,09 (d,

$J=8,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2, 4,2$ Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 4H), 7,16-7,24 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 447,1 (M+H)⁺.

Соединение 206. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



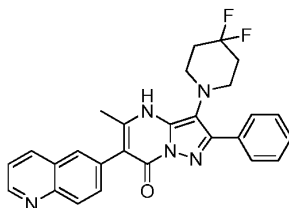
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 4 как 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат (200 мг, 0,82 ммоль) и 5-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-3-амин (200 мг, 0,82 ммоль) растворяли в AcOH (8 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 10 мин. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Слой в этилацетате концентрировали досуха. Остаток подщелачивали водным раствором NaHCO₃ и фильтровали. Остаток на фильтре очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,52 (br. s., 1H), 8,94 (dd, $J=4,2, 1,7$ Гц, 1H), 8,34-8,44 (m, 1H), 8,02-8,19 (m, 3H), 7,95 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2, 4,2$ Гц, 1H), 7,31-7,51 (m, 3H), 3,11 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,68 (br. s., 4H), 1,50-1,64 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 436,4 (M+H)⁺.

Соединение 207. 3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



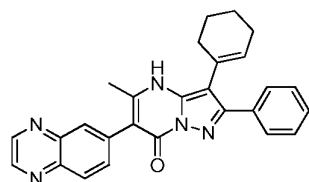
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 4 как 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Раствор 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (200 мг, 0,72 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (262,2 мг, 1,08 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли насыщенный NaHCO₃ до pH>7. Смесь экстрагировали дихлорметаном (60 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=25:1), в результате чего получали 3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,71 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (dd, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=8,2, 4,2$ Гц, 1H), 7,52 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,44 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,24 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,04-2,22 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 472,2 (M+H)⁺.

Соединение 208. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетата на этапе А и Промежуточного соединения 4 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

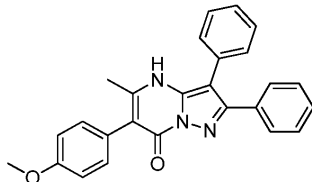
Этап В. Раствор 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (60 мг, 0,25 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хиноксалин-6-ил)бутаноата (79,6 мг, 0,33 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом и добавляли насыщенный NaHCO₃ до pH>7. Смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной

ТСХ (ДХМ:MeOH=25:1), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,90 (br. s., 1H), 9,00 (br. s., 2H), 7,48-8,26 (m, 8H), 5,89 (br. s., 1H), 2,10-2,52 (m, 7H), 1,72 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 434,1 (M+H)⁺.

Соединение 209. 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



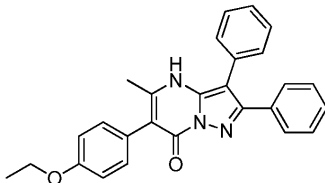
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 1 к метил-2-(4-метоксифенил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 4 как 3, 4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Смесь метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (300 мг, 1,3 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (206 мг, 0,85 ммоль) в AcOH (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,88 (s, 1H), 7,37-7,49 (m, 5H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,21-7,28 (m, 2H), 6,95-7,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 408,0 (M+H)⁺.

Соединение 210. 6-(4-этоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



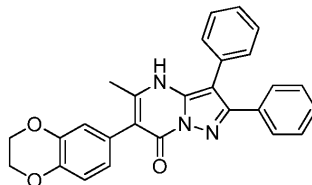
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(4-этоксифенил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 4 как 3, 4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Раствор 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (148 мг, 0,63 ммоль) и метил-2-(4-этоксифенил)-3-оксобутаноата (150 мг, 0,63 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. Реакционную смесь фильтровали и промывали этилацетатом (6 мл) и MeOH (0,5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,88 (s, 1H), 7,36-7,49 (m, 5H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,19-7,26 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 4,07 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,36 (t, J=7,2 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 422,0 (M+H)⁺.

Соединение 211. 6-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, этапом А-В, используя в качестве исходного соединения метил-2-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)ацетат на этапе А.

Этап А. Метил-2-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноат.

К раствору метил-2-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)ацетата (1,3 г, 6,3 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (3,2 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C. Затем добавляли ацетилхлорид (730 мг, 9,5 ммоль) медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и давали ей дойти до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (1,3 г, неочищенный) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап В. 6-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

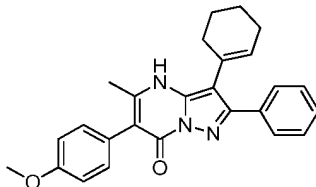
Раствор метил-2-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноата (неочищенного 400 мг) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (200 мг, 0,86 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 120°C в течение не-

чи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., в результате чего получали целевой продукт 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,88 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 5H), 6,91 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,2$, 2,0 Гц, 1H), 4,29 (s, 4H), 2,19 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 435,9 ($M+H$) $^+$.

Соединение 212. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



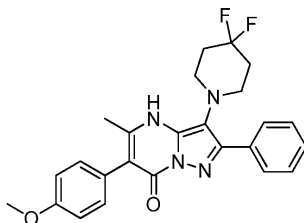
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(4-метоксифенил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 4 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Раствор 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (200 мг, 0,84 ммоль) и метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (371,5 мг, 1,67 ммоль) в АсОН (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. растворитель удаляли под вакуумом и добавляли насыщенный NaHCO_3 до $\text{pH} > 7$, в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,62 (s, 1H), 7,72-7,85 (m, 2H), 7,34-7,55 (m, 3H), 7,19-7,31 (m, 2H), 6,93-7,07 (m, 2H), 5,84 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 2,17-2,32 (m, 5H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 412,3 ($M+H$) $^+$.

Соединение 213. 3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



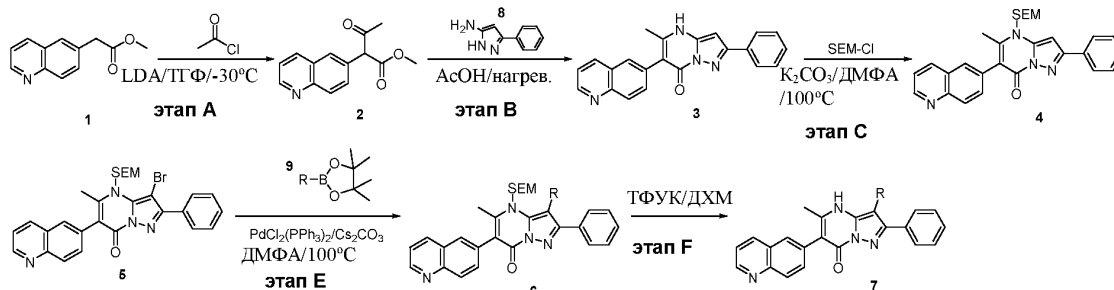
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2а, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(4-метоксифенил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 4 как 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Смесь 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (321 мг, 1,4 ммоль) и метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (200 мг, 0,72 ммоль) в АсОН (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

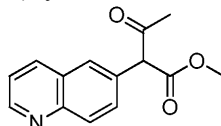
^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d): δ 7,51 (br. s., 5H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 (br. s., 4H), 3,18 (br. s., 2H), 2,37 (s., 3H), 2,18 (s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 451,3 ($M+H$) $^+$.

Общая процедура 2b.



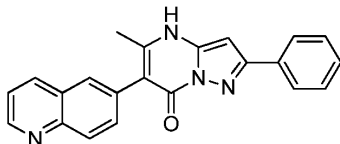
Этап А. Метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат.



К раствору метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (14,8 г, 73,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям при -30~-35°C добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 60 мл, 88,3 ммоль, 1,2 экв.).

Смесь перемешивали при $-30\sim-35^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (5,6 мл, 78,8 ммоль, 1,05 экв.). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке промежуточного соединения 2, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

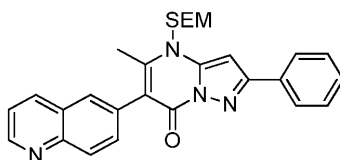
Этап В. 5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (1,98г, 8,17 ммоль) и 3-фенил-1Н-пиразол-5-амин (1 г, 6,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до pH 7. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили, в результате чего получали промежуточное соединение 3 (600 мг, 27% выход).

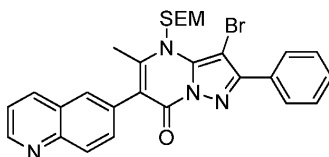
^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 12,56 (br. s., 1H), 8,94 (dd, $J=4,25$, 1,61 Гц, 1H), 8,39 (d, $J=7,63$ Гц, 1H), 7,99-8,10 (m, 3H), 7,96 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,66$, 1,91 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,36$, 4,25 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

Этап С. 5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору промежуточного соединения 3 (500 мг, 1,42 ммоль) и K_2CO_3 (393 мг, 2,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) при температуре окружающей среды по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (473 мг, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды и нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем, используя для элюирования ДХМ/MeOH (от 30/1 до 10/1), в результате чего получали промежуточное соединение 4 в виде белого твердого вещества (350 г, 51% выход).

Этап D. 3-бром-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

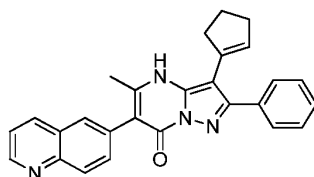


К раствору промежуточного соединения 4 (350 мг, 0,725 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли БСИ (163 мг, 0,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, промывали водой и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1), в результате чего получали промежуточное соединение 5 (250 мг, 61% выход).

ЖХ-МС: m/z 561,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединения ниже получали в соответствии с общей процедурой 2b, этапом E и этапом F, используя в качестве исходного материала промежуточное соединение 5.

Соединение 215. 3-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 3-бром-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (150 мг, 0,27 ммоль), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (155,0 мг, 0,80 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (19,2 мг, 0,03 ммоль) и карбонат цезия (174,8 мг, 0,53 ммоль) в 1,4-диоксане/Н₂О (11 мл, 10:1) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°С в течение 1 ч в атмосфере азота.

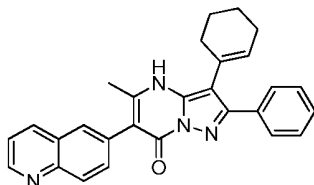
ЖХ-МС: m/z 549,3 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 3-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (0,5 мл), охлажденному при 0°С, добавляли по каплям ТФУК (1 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли NH₄OH до pH>7. Смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали 3-(циклопент-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,76 (br. s., 1H), 8,85-9,08 (m, 1H), 8,39 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68-7,79 (m, 3H), 7,57 (dd, J=7,9, 4,2 Гц, 1H), 7,39-7,52 (m, 3H), 5,94 (br. s., 1H), 2,54 (br. s., 2H), 2,43 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88-2,11 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 419,2 (M+H)⁺.

Соединение 216. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Этап Е (стехиометрия). 3-бром-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (200 мг, 0,36 ммоль), 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (149,8 мг, 0,72 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (56,2 мг, 0,08 ммоль) и карбонат цезия (234,6 мг, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане/Н₂О (16 мл, 10:1) в условиях нагревания микроволновым излучением при 100°С в течение 1 ч в атмосфере азота.

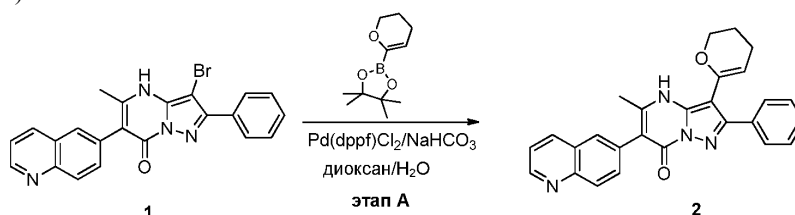
ЖХ-МС: m/z 563,3 (M+H)⁺.

Этап F. К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (180 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (0,5 мл), охлажденному до 0°С, по каплям добавляли ТФУК (2 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали и добавляли до NH₄OH до pH>7. Смесь разбавляли дихлорметаном (120 мл), промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха, в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,80 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,78-7,84 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 5,88 (br. s., 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (br. s., 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,72 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 433,4 (M+H)⁺.

Соединение 217. 3-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

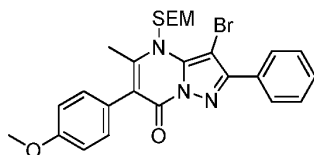


Этап А. Смесь 3-бром-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,116 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2Н-пиран-6-ил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолана (49 мг, 0,232 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (8,4 мг, 0,012 ммоль) и NaHCO₃ (19 мг, 0,232 ммоль) в диоксане (9 мл) и H₂O (3 мл) нагревали до 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали досуха, в результате чего получали целевой продукт.

¹H-ЯМР (МЕТАНОЛ-d): δ 8,90 (dd, J=4,3, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,13 (d, J=8,9 Гц, 1H), 7,95-8,02 (m, 1H), 7,79-7,91 (m, 3H), 7,59 (dd, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 4,97 (t, J=3,6 Гц, 1H), 4,12-4,22 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,15-2,27 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 435,0 (M+H)⁺.

3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

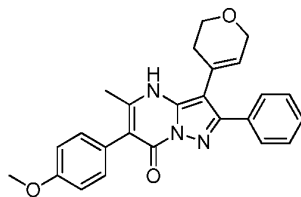


Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2b, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(4-метоксифенил)ацетат на этапе А.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,89-7,93 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,18-7,27 (m, J=8,3 Гц, 2H), 6,95-7,06 (m, J=8,3 Гц, 2H), 5,90 (br. s., 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74-3,82 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 0,99-1,08 (m, 2H), 0,03-0,06 (m, 9H).

ЖХ-МС: m/z 468,2 (M+H)⁺.

Соединение 218. 3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2b (этап E-F), используя промежуточное соединение 5 как 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и промежуточное соединение 9 как 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан на этапе E.

Этап E. Смесь 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,185 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолана (194,39 мг, 0,925 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (27,07 мг, 0,037 ммоль) и Cs₂CO₃ (180,54 мг, 0,555 ммоль) в 1,4 диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч микроволновым излучением. Смесь охлаждали до к.т. и вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл), промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1), в результате чего получали 3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (40 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 544,2 (M+H)⁺.

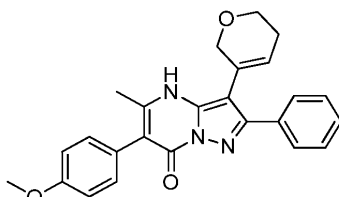
Этап F. К раствору 3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (40 мг, 0,074 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУК (3 мл) по каплям при 0°C.

Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и концентрировали досуха. Остаток промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,78 (s, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,19-7,29 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,26 (d, J=2,42 Гц, 2H), 3,79-3,86 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,12-2,18 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 414,0 (M+H)⁺.

Соединение 219. 3-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2b (этап E-F), используя промежуточное соединение 5 как 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и промежуточное соединение 9 как 2-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан на этапе E.

Этап E. Смесь 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,37 ммоль), 2-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолана (156 мг, 0,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 0,037 ммоль) и Cs₂CO₃ (241 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (9 мл) и H₂O (3 мл) нагревали до 100°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=1:1), в результате чего получали целевой продукт (40 мг, 20% выход).

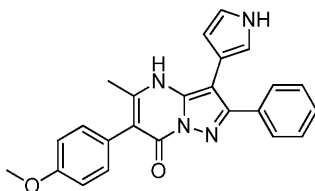
ЖХ-МС: m/z 544,3 (M+H)⁺.

Этап F. Раствор 3-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (40 мг, 0,074 ммоль) в CH₂Cl₂/ТФУК (об./об.=3:1, 8 мл) перемешивали в течение 30 мин. Затем реакцию смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в MeOH (10 мл), подщелачивали аммиаком (3 мл) и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт.

¹H-ЯМР (МЕТАНОЛ-d): δ 7,86 (br. s., 2H), 7,45 (br. s., 3H), 7,20-7,33 (m, J=8,1 Гц, 2H), 6,90-7,11 (m, J=7,8 Гц, 2H), 6,13 (br. s., 1H), 4,06 (br. s., 2H), 3,91 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,41 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 414,0 (M+H)⁺.

Соединение 220. 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(1Н-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 2b (этап E-F) с применением промежуточное соединение 5 как 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и соединение 9 как (1-(триизопропилсилил)-1Н-пиррол-3-ил)бороновую кислоту на этапе E.

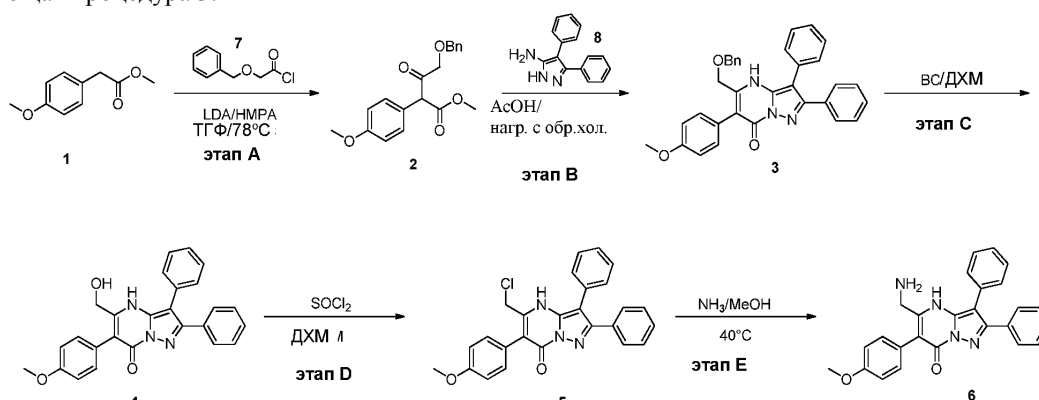
Этап E. В запаянную пробирку, загруженную 3-бром-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-оном (200 мг, 0,37 ммоль), (1-(триизопропилсилил)-1Н-пиррол-3-ил)бороновой кислотой (395 мг, 1,48 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (259 мг, 0,37 ммоль) и Cs₂CO₃ (482 мг, 1,480 ммоль), добавляли ДМФА (5 мл) и воду (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 120°C (микроволновое излучение). Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH= 50/1), в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(1Н-пиррол-3-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (70 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 527,2 (M+H)⁺.

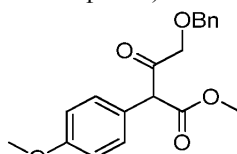
Этап F. Раствор 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(1Н-пиррол-3-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (30 мг, 0,057 ммоль) в ДМСО нагревали до 150°C микроволновым излучением в запаянной пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,63 (br. s., 1H), 11,02 (br. s., 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,24 (d, J=8,60 Гц, 2H), 6,99 (d, J=8,87 Гц, 2H), 6,84-6,92 (m, 2H), 5,97-6,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 397,0 ($M+H$)⁺.
Общая процедура 3.

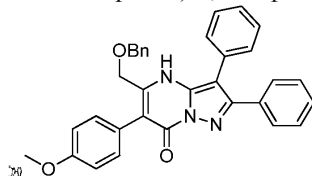


Этап А. Метил-4-(бензилокси)-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору промежуточного соединения 1 (36 г, 0,2 моль) и ГМФТА (гексаметилфосфортриамид) (7,2 г, 0,02 моль) в ТГФ при -78°C добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2М в ТГФ; 100 мл, 0,2 моль) в течение 20 мин. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C , 2-(бензилокси)ацетилхлорид (36,8 г, 0,2 моль) добавляли по каплям через воронку. Смесь нагревали до к.т. в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (50 мл), сушили при помощи Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc =20/1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (38 г, 58%) в виде коричневого масла.

Этап В. 5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

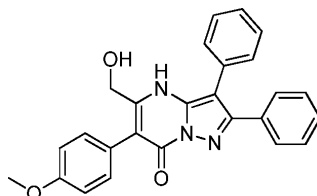


Промежуточное соединение 2 (38 г, 0,166 моль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (40 г, 0,174 моль) растворяли в AcOH (300 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 3 (28 г, 47% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,99 (br. s., 1H), 7,20-7,50 (m, 17H), 6,97 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 514,3 ($M+H$)⁺.

Этап С. Соединение 221. 5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

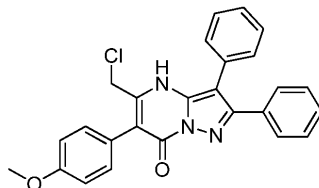


К раствору промежуточного соединения 3 (534 мг, 1 ммоль) в ДХМ добавляли BCl_3 (1,0 М в ДХМ, 3 мл, 3 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакцию гасили, добавляя аккуратно MeOH , и концентрировали. Остаток смешивали с раствором бикарбоната натрия и этилацетатом при перемешивании в течение 30 мин. Осевшие вещества фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 4 (400 мг, 94% выход).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,40 (s, 1H), 7,39-7,54 (m, 5H), 7,21-7,39 (m, 7H), 6,93-7,06 (m, 2H), 5,59 (t, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H).

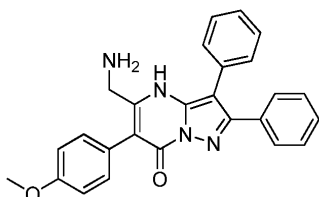
ЖХ-МС: m/z 424,3 ($M+H$)⁺.

Этап D. 5-(хлорметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К суспензии промежуточного соединения 4 (88 г, 0,208 моль) в ДХМ (500 мл) при помощи воронки добавляли SOCl_2 (120 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осевшие вещества фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 5 (110 г) в виде беловатого твердого вещества, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап E. Соединение 222. 5-(аминометил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

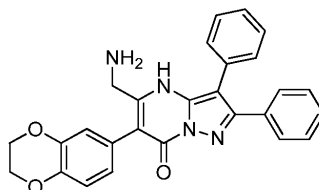


Смесь промежуточного соединения 5 (200 г, 0,453 моль) и NH_3 (7,0 М в MeOH, 2500 мл, 17 моль) в автоклаве перемешивали при 60°C в течение ночи. Осевшие вещества перемешивали в смешанном растворе (50 мл, ДМФА:MeOH=1:1) при 45°C в течение 4 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,97 (br. s., 1H), 8,38 (br. s., 3H), 7,29-7,59 (m, 12H), 7,06 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,90 (br. s., 2H), 3,83 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 423,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 223. 5-(аминометил)-6-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)ацетат на этапе А.

Этап А. Раствор LDA (диизопропиламид лития) (2М в ТГФ; 14,1 мл, 28,1 ммоль) добавляли в течение 20 мин к раствору метил-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)ацетата (3,9 г, 18,8 ммоль) и ГМФТА (671 мг, 3,75 ммоль) в ТГФ при -78°C. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C по каплям через воронку добавляли 2-(бензилокси)ацетилхлорид (4,14 г, 22,5 ммоль). Смесь нагревали до к.т. в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (50 мл) и сушили при помощи Na_2SO_4 . Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc =20/1), в результате чего получали метил-4-(бензилокси)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноат (2,6 г) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: m/z 357,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. Метил-4-(бензилокси)-2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноат (600 мг, 1,68 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (356 мг, 1,52 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (ДХМ:MeOH=30:1), в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-6-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (400 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 542,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап С. В пробирку с помещенным в нее 5-((бензилокси)метил)-6-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-оном (200 г, 0,37 ммоль) добавляли BCl_3 (5 мл, 5 ммоль, 1,0 М в ДХМ) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) и концентрировали. Остаток подщелачивали раствором бикарбоната натрия, экстрагировали

дихлорметаном и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(гидроксиметил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (120 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 451,2 (M+H)⁺.

Этап D. К суспензии 6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(гидроксиметил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (120 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (63 мг, 0,453 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=1:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (90 мг) в виде желтого твердого вещества.

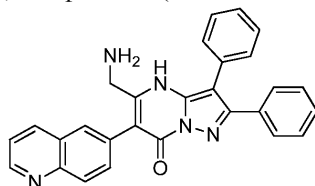
ЖХ-МС: m/z 470,1 (M+H)⁺.

Этап E. Смесь 5-(хлорметил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (20 мг, 0,042 ммоль) в 7 н. NH₃/MeOH (3 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 100°C в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,11 (br. s., 2H), 7,44 (br. s., 4H), 7,37 (br. s., 4H), 6,86-7,00 (m, 2H), 6,83 (br. s., 1H), 4,30 (s, 3H), 3,89 (br. s., 1H).

ЖХ-МС: m/z 452,1 (M+H)⁺.

Соединение 224. 5-(аминометил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хинолин-6-ил)ацетат на этапе A.

Этап B. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат (8,6 г, 0,024 моль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (5,64 г, 0,024 моль) растворяли в AcOH (300 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. осадок фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (10 г, 78% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 535,2 (M+H)⁺.

Этап C. К раствору 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (10 г, 18,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли BCl₃ (25 мл, 25 ммоль, 1,0 M в ДХМ) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) и концентрировали. Остаток перемешивали с раствором бикарбоната натрия этилацетата в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (8 г, 96% выход).

ЖХ-МС: m/z 445,1 (M+H)⁺.

Этап D. К суспензии 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (500 мг, 1,126 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденной в ванне со смесью льда и воды, по каплям добавляли SOCl₂ (670 мг, 5,631 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (300 мг).

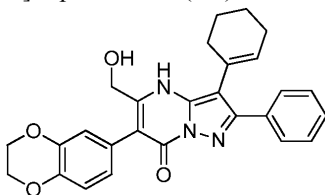
ЖХ-МС: m/z 463,1 (M+H)⁺.

Этап E. К раствору 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (150 мг, 0,324 ммоль) в ДМФА добавляли 7 н. NH₃ в метаноле (15 мл) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 65 ч в запаянной пробирке, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆): δ 8,89 (dd, J=4,16, 1,75 Гц, 1H), 8,36 (d, J=7,52 Гц, 1H), 8,02 (d, J=8,87 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,29 (t, J=7,52 Гц, 2H), 7,15 (d, J=7,25 Гц, 1H), 3,85 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 444,8 (M+H)⁺.

Соединение 225. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3 (этап В-С), используя промежуточное соединение 2 как метил-4-(бензилокси)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноат и промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Метил-4-(бензилокси)-2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-3-оксобутаноат (662 мг, 1,85 ммоль) и 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин (400 мг, 1,67 ммоль) растворяли в АсОН (10 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (ДХМ:МеОН=30:1), в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (400 мг) в виде белого твердого вещества.

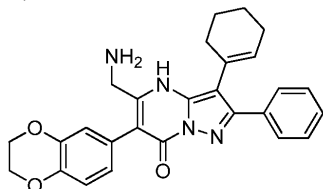
ЖХ-МС: m/z 546,2 (M+H)⁺.

Этап С. К суспензии 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (260 мг, 0,48 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 1,0 М ВСl₃ в ДХМ (1,43 мл, 1,43 ммоль), смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (20 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,21 (s, 1H), 7,78 (d, J=6,98 Гц, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 1H), 5,86 (br. s., 1H), 5,68 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,33 (d, J=5,10 Гц, 2H), 4,29 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 456,2 (M+H)⁺.

Соединение 226. 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, этап Е-Ф, используя в качестве исходного материала 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 225).

Этап Е. К суспензии 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 225, 100 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденной в ванне со смесью льда и воды, добавляли SOCl₂ (52 мг, 0,044 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (ДХМ:МеОН=40:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (70 мг) в виде желтого твердого вещества.

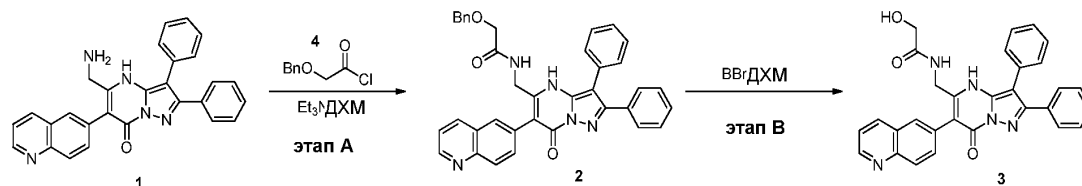
ЖХ-МС: m/z 474,2 (M+H)⁺.

Этап Ф. Смесь 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (70 мг, 0,148 ммоль) в 7 н. NH₃/МеОН (5 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 100°C в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

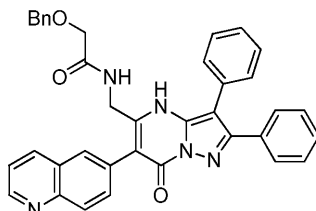
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,74 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 2H), 7,77 (d, J=7,32 Гц, 2H), 7,40-7,53 (m, 3H), 6,86-7,03 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,24 Гц, 1H), 5,92 (br. s., 1H), 4,30 (s, 4H), 3,94 (br. s., 2H), 2,23 (br. s., 2H), 2,05 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 455,2 (M+H)⁺.

Соединение 227.

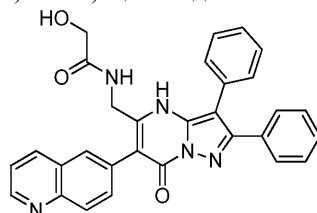


Этап А. 2-(бензилокси)-N-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)ацетамид.



К раствору промежуточного соединения 1 (соединение 224, 100 мг, 0,226 ммоль) и Et₃N (68,6 мг, 0,68 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли 2-(бензилокси)ацетилхлорид (42 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакцию гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (40 мг, 30% выход).

Этап В. Соединение 227. 2-гидрокси-N-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)ацетамид.

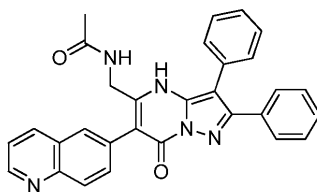


К раствору промежуточного соединения 2 (40 мг, 0,068 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C осторожно добавляли 1 М ВВr₃ в ДХМ (3 мл, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, а затем нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Реакцию гасили, добавляя осторожно MeOH. Полученную смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (20 мл), сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,94 (s, 1H), 8,95 (d, J=2,69 Гц, 1H), 8,38 (d, J=7,25 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,60 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,60, 1,88 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,33, 4,30 Гц, 1H), 7,42-7,53 (m, 5H), 7,32-7,41 (m, 5H), 5,59 (br. s., 1H), 4,25 (br. s., 2H), 3,77 (d, J=5,37 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 502,8 (M+H)⁺.

Соединение 228. N-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)ацетамид.



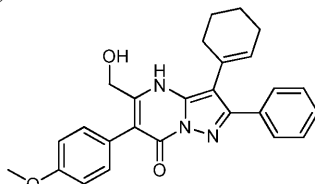
Это соединение получали как соединение 227 (этап А), используя промежуточное соединение 4 как ацетилхлорид на этапе А.

К раствору 5-(аминометил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 224, 100 мг, 0,226 ммоль) и DIPEA (87,3 мг, 0,68 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (21,24 мг, 0,271 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали. Остаток подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,90 (br. s., 1H), 8,35 (d, J=8,87 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,60 Гц, 1H), 7,96 (br. s., 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,76 (d, J=7,79 Гц, 1H), 7,50-7,56 (m, 5H), 7,29-7,39 (m, 5H), 7,20 (d, J=6,98 Гц, 1H), 4,07 (br. s., 2H), 1,82 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 485,9 (M+H)⁺.

Соединение 229. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, этап В-С, используя промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Метил-4-(бензилокси)-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат (597 мг, 1,67 ммоль) и 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (400 мг, 1,67 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (200 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества.

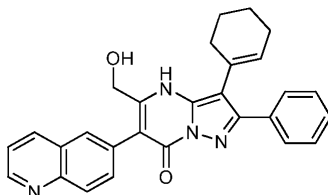
ЖХ-МС: m/z 513,9 (M+H)⁺.

Этап С. К раствору 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (50 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг) и HCl (3 капли). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток смешивали с раствором бикарбоната натрия и этилацетатом при перемешивании в течение 30 мин, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,27 (br. s., 1H), 7,64-7,91 (m, 2H), 7,35-7,62 (m, 4H), 7,22-7,35 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,90-7,02 (m, J=8,9 Гц, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 5,75 (br. s., 1H), 4,26-4,45 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 1,98-2,11 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 428,3 (M+H)⁺.

Соединение 230. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3 (этап А-С), используя промежуточное соединение 1 как метил 2-(хинолин-6-ил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап В. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат (730 мг, 2,01 ммоль) и 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин (500 мг, 2,1 ммоль) растворяли в AcOH (15 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (700 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

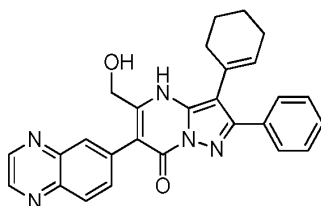
ЖХ-МС: m/z 538,9 (M+H)⁺.

Этап С. К раствору 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (700 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ добавляли BCl₃ (1,0M в ДХМ, 2,2 мл, 2,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили, добавляя осторожно MeOH, и концентрировали. Остаток смешивали с раствором бикарбоната натрия и этилацетатом при перемешивании в течение 30 мин, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,87-8,96 (m, 1H), 8,37 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 3H), 7,55 (dd, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,40 (d, J=7,3 Гц, 1H), 5,82 (br. s., 1H), 4,35 (s, 2H), 2,19 (br. s., 4H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 449,3 (M+H)⁺.

Соединение 231. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



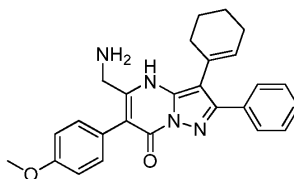
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3 (этап А-С), используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетат на этапе А и промежуточное соединение 8 как 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин на этапе В.

Этап С. К раствору 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (170 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (8 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли BCl_3 (1,5 мл, 1,0 М в ДХМ). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя насыщенный NaHCO_3 (8 мл), разбавляли дихлорметаном (80 мл), промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 11,57 (br. s., 1H), 8,99 (s, 2H), 8,07-8,22 (m, 2H), 7,89 (dd, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 7,73-7,84 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 3H), 5,90 (br. s., 1H), 5,77 (br. s., 1H), 4,42 (d, $J=3,4$ Гц, 2H), 2,23 (br. s., 2H), 2,09 (s, 2H), 1,72 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 450,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 232. 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, этапом D-E, используя в качестве исходного материала 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 229).

Этап D. К суспензии 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 229, 140 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (386 мг, 3,2 ммоль) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 1 ч до поглощения исходного материала. Затем реакцию гасили путем добавления MeOH при -20°C. Смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле ($\text{DMX}:\text{MeOH}=50:1$) с получением 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,74-7,83 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 5,87 (br. s., 1H), 5,76 (s, 1H), 4,33 (br. s., 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H).

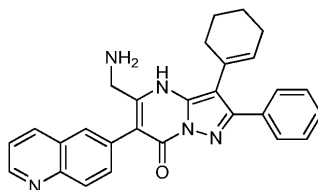
ЖХ-МС: m/z 446,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап E. Суспензию 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,11 ммоль) и KI (18 мг, 0,11 ммоль) в NH_3 в MeOH (7 М, 10 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч под воздействием микроволнового излучения, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,71 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,40 (t, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,32 (br. s., 1H), 7,15-7,24 (m, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,93-7,00 (m, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,68 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 2,36 (br. s., 2H), 2,11 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 1,58-1,79 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 427,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 233. 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, этапом D-E, используя в качестве ис-

ходного материала 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 230)

Этап D. К суспензии 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 230, 160 мг, 0,357 моль) в ДХМ (5 мл) через воронку добавляли SOCl_2 (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осевшие вещества фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (170 мг) в виде белого твердого вещества, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

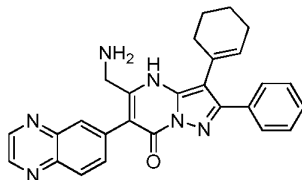
ЖХ-МС: m/z 466,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап E. Смесь 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (80 мг, 0,171 моль) и NH_3 (7,0 М в MeOH, 10 мл, 70 моль) перемешивали в автоклаве при 40°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСO-d₆): δ 8,84-8,93 (m, 1H), 8,34 (d, J=8,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68-7,78 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 7,28-7,47 (m, 3H), 5,71 (br. s., 1H), 3,85 (s, 2H), 2,39 (br. s., 2H), 2,11 (br. s., 2H), 1,57-1,79 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 448,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 234. 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 3, этап D-E, используя в качестве исходного материала 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 231).

Этап D. К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 231, 100 мг, 0,22 ммоль) и ДМФА (1 капля, каталитическое количество) в ДХМ по каплям добавляли тионилхлорид (0,2 мл) при 0°C. После добавления смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (60 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (15 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=25:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (90 мг) в виде желтого твердого вещества.

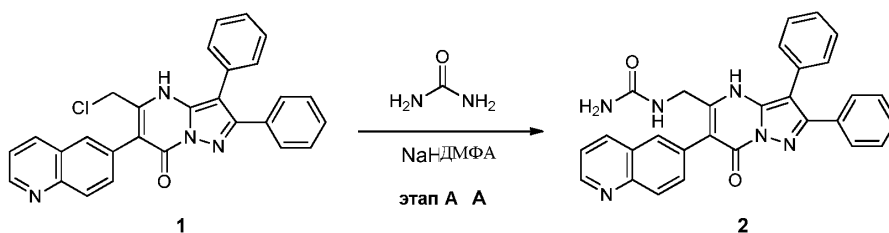
ЖХ-МС: m/z 468,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап E. Раствор 5-(хлорметил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (85 мг, 0,18 ммоль) в NH_3 (4 мл, 7,0 М в MeOH) перемешивали при 40°C в запаянной пробирке в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь отфильтровывали, в результате чего получали 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹H-ЯМР (ДМСO-d₆): δ 8,92 (dd, J=7,0, 1,9 Гц, 2H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,91 (dd, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,42 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,4 Гц, 2H), 5,69 (br. s., 1H), 3,88 (s, 2H), 2,40 (br. s., 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,60-1,78 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 449,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 235. 1-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)мочевина.



Промежуточное соединение 1 получали в соответствии с общей процедурой 3 (этап A-D), используя промежуточное соединение 1 как метил-2-(хинолин-6-ил)ацетат.

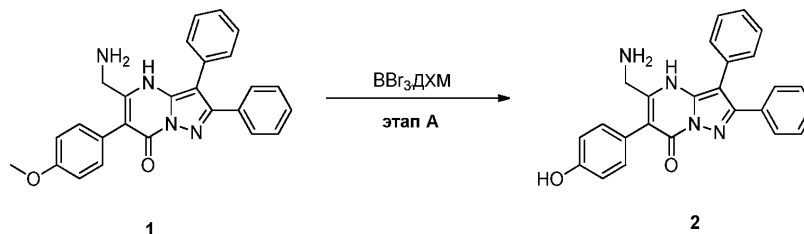
Этап A. NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 28,6 мг, 0,7 ммоль) добавляли порциями в раствор мочевины (41,0 мг, 0,6 ммоль) в ДМФА (10 мл), охлажденный до 0°C, и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (100 мг, 0,2 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 10 ч.

После охлаждения до к.т. добавляли воду и фильтровали осадок, в результате чего получали 1-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)мочевину.

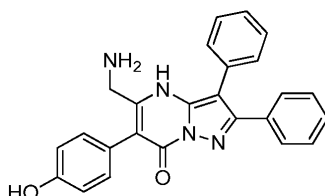
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,89 (br. s., 1H), 8,36 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,77 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,44-7,59 (m, 6H), 7,24-7,36 (m, 5H), 7,14 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,10 (br. s., 1H), 5,76 (br. s., 2H), 4,02 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 487,2 (M+H) $^+$.

Общая процедура 4.



Этап А. Соединение 236. 5-(аминометил)-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

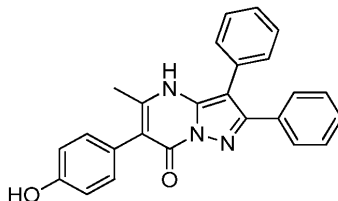


К раствору промежуточного соединения 1 (соединение 222, 100 мг, 0,237 ммоль) в 1 мл ДХМ осторожно добавляли 5 мл VBr_3 (1,0М в ДХМ, 5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя ледяную воду при 0°C. Твердый осадок фильтровали, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,49-7,59 (m, 4H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,26 (t, $J=7,52$ Гц, 2H), 7,06-7,14 (m, 3H), 6,79 (d, $J=8,33$ Гц, 2H), 3,73 (s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 409,0 (M+H) $^+$.

Соединение 237. 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



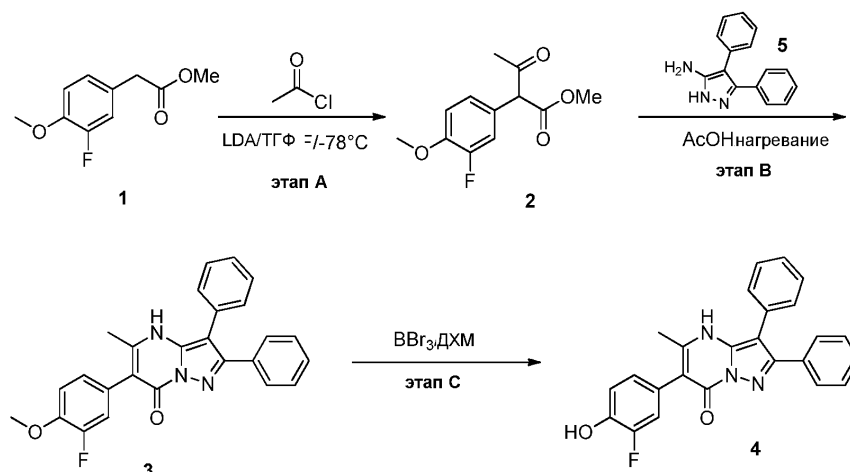
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 4, используя промежуточное соединение 1 как 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (соединение 209) на этапе А.

Смесь 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (соединение 209, 60 мг, 0,147 ммоль) и VBr_3 (1 М в дихлорметане, 5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали метанолом при 0°C, а затем выпаривали досуха, в результате чего получали 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

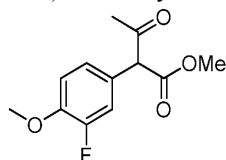
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,84 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,37-7,58 (m, 5H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,12 (d, $J=8,60$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,60$ Гц, 2H), 2,17 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 394,1 (M+H) $^+$.

Соединение 238. 6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

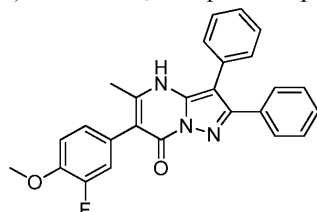


Этап А. Метил-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(3-фтор-4-метоксифенил)ацетата (1 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,5 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C . Затем медленно добавляли ацетилхлорид (500 мг, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и давали ей дойти до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (400 мг) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап В. 6-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

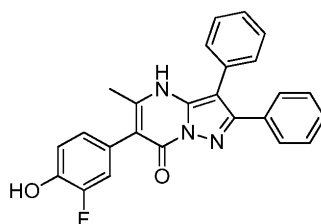


Раствор метил-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (неочищенного, 400 мг) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,86 ммоль) в АсОН (10 мл) нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали, в результате чего получали целевой продукт 6-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (200 мг, 57% выход).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,04 (s, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 6H), 6,94 (dd, $J=11,7, 2,6$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J=8,5, 2,6$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 426,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап С. Соединение 238. 6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



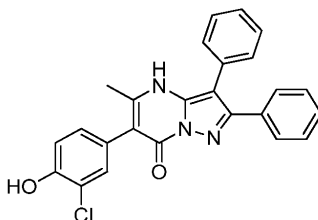
К раствору 6-(3-фтор-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,47 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) медленно добавляли BBr_3 (1 мл, 1 ммоль/мл в CH_2Cl_2). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь доводили до pH 7 насыщенным раствором NaHCO_3 . Осадок отфильтровывали, в результате чего получали целевой продукт 6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,57 (s, 1H), 7,54 (dd, $J=7,7, 1,7$ Гц, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 3H),

7,26 (t, J=7,7 Гц, 2H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,02 (dd, J=12,8, 1,7 Гц, 1H), 6,85-6,96 (m, 2H), 2,11 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 411,9 (M+H)⁺.

Соединение 239. 6-(3-хлор-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Это соединение получали в соответствии с соединением 238, этапами А-С, используя в качестве исходного материала метил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)ацетат.

Этап А. К раствору метил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)ацетата (2 г, 9,346 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 8,1 мл, 12,15 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (822 мг, 10,28 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=0-30%), в результате чего получали метил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат (500 мг) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: m/z 257,1 (M+H)⁺.

Этап В. Суспензию метил-2-(3-хлор-4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (200 мг, 0,850 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (261 мг, 1,020 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и AcOH (1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N₂. Раствор охлаждали до к.т., концентрировали, подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до получения pH, равного 7, и фильтровали. Остаток на фильтре очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1), в результате чего получали 6-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (50 мг) в виде белого твердого вещества.

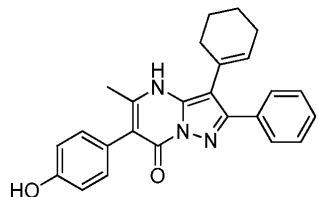
ЖХ-МС: m/z 442,1 (M+H)⁺.

Этап С. К раствору 6-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (50 мг, 0,113 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям 1,0 М VBr₃ в ДХМ (3 мл, 3 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,94 (br. s., 1H), 10,24 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,38 (d, J=7,25 Гц, 1H), 7,34 (d, J=5,10 Гц, 4H), 7,29 (d, J=1,88 Гц, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 428,1 (M+H)⁺.

Соединение 240. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



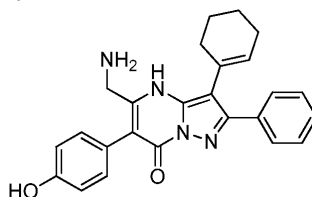
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 4, используя промежуточное соединение 1 как 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (соединение 212) на этапе А.

К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 212, 50 мг, 0,118 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли 1,0 М VBr₃ в ДХМ (3 мл, 3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Реакцию гасили ледяной водой при -10°C и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,76 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,30-7,52 (m, 3H), 7,09 (m, J=7,93 Гц, 2H), 6,82 (m, J=7,93 Гц, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,03 (br. s., 2H), 1,67 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 398,0 (M+H)⁺.

Соединение 241. 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-гидроксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



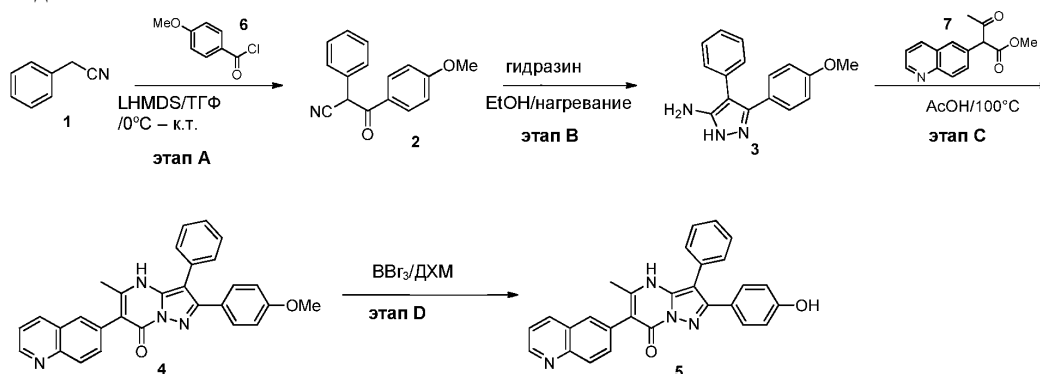
Это соединение получали в соответствии с общей процедурой 4, используя промежуточное соединение 1 как 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 232) на этапе А.

К раствору 5-(аминометил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 232, 85 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли по каплям 1,0 М VBr_3 в ДХМ (3 мл, 3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, Реакцию гасили ледяной водой и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

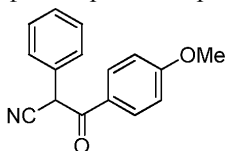
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, $J=6,72$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=6,98$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J=6,72$ Гц, 1H), 7,06 (m, $J=8,06$ Гц, 2H), 6,77 (m, $J=8,33$ Гц, 2H), 5,66 (br. s., 1H), 3,68 (br. s., 3H), 2,34 (br. s., 2H), 1,53-1,74 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 413,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 242.



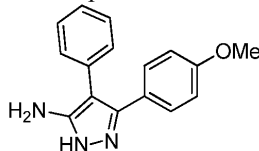
Этап А. 3-(4-метоксифенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (1 г, 8,536 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (2,0 М в ТГФ, 5,1 мл, 10,2 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и нагревали до к.т. в течение 15 мин. Добавляли по каплям 4-метоксибензоилхлорид (1,75 г, 10,24 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт (2,5 г) в виде желтого масла.

ЖХ-МС: m/z 252,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



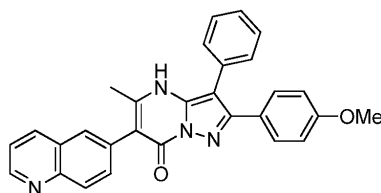
Суспензию 3-(4-метоксифенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрила (2 г, 8,761 ммоль) и гидрата гидразина (2,4 г, 43,804 ммоль) в EtOH (10 мл) и AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N_2 . Раствор охлаждали до к.т. и концентрировали, подщелачивали раствором бикарбоната натрия до достижения pH 7 и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=3:1), в результате чего получали 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин

(700 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,76-11,92 (m, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,15-7,24 (m, 5H), 6,88 (d, J=8,3 Гц, 2H), 4,33-4,63 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 266,1 (M+H)⁺.

Этап С. Соединение 243. 2-(4-метоксифенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

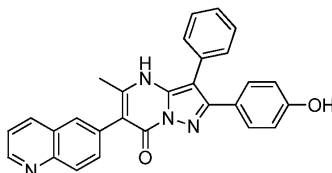


Суспензию 3-(4-метоксифенил)-4-фенил-1H-пиразол-5-амина (250 мг, 0,942 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (458 мг, 1,885 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N₂. Раствор охлаждали до к.т. и концентрировали, подщелачивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до достижения pH 7 и фильтровали, в результате чего получали 2-(4-метоксифенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 512,01 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,75 Гц, 1H), 8,40 (d, J=7,93 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,54 Гц, 1H), 7,93-7,99 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,70, 1,68 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,24, 4,27 Гц, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 4H), 6,90 (d, J=8,55 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 459,2 (M+H)⁺.

Этап D. Соединение 242. 2-(4-гидроксифенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

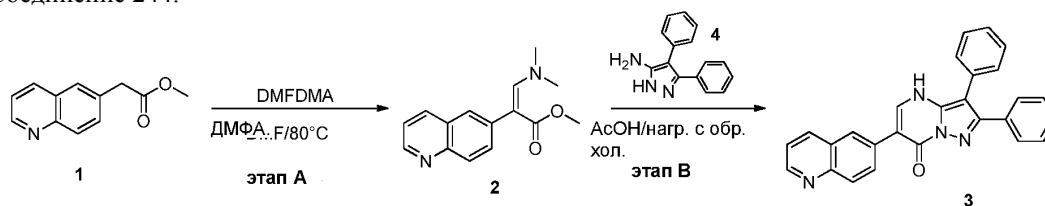


К раствору 2-(4-метоксифенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (100 мг, 0,225 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли 1,0 М ВВг₃ в ДХМ (3 мл, 3 ммоль). Эту смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь нейтрализовали путем добавления насыщенного раствора бикарбонат натрия и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

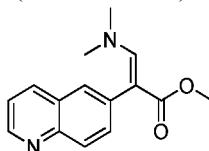
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,97 (br. s., 1H), 9,63 (s, 1H), 8,93 (d, J=2,69 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,52 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,87 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,88 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,60, 1,88 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,33, 4,30 Гц, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 3H), 7,27 (m, J=8,60 Гц, 2H), 6,71 (m, J=8,60 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 445,2 (M+H)⁺.

Соединение 244.



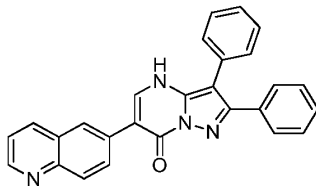
Этап А. (Е)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилат.



Раствор метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (3,0 г, 14,9 ммоль) и DMFDMA (диметилформамида диметилацеталь) (4,0 мл) в ДМФА перемешивали при 85°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта (3,8 г), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 257,3 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 244. 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

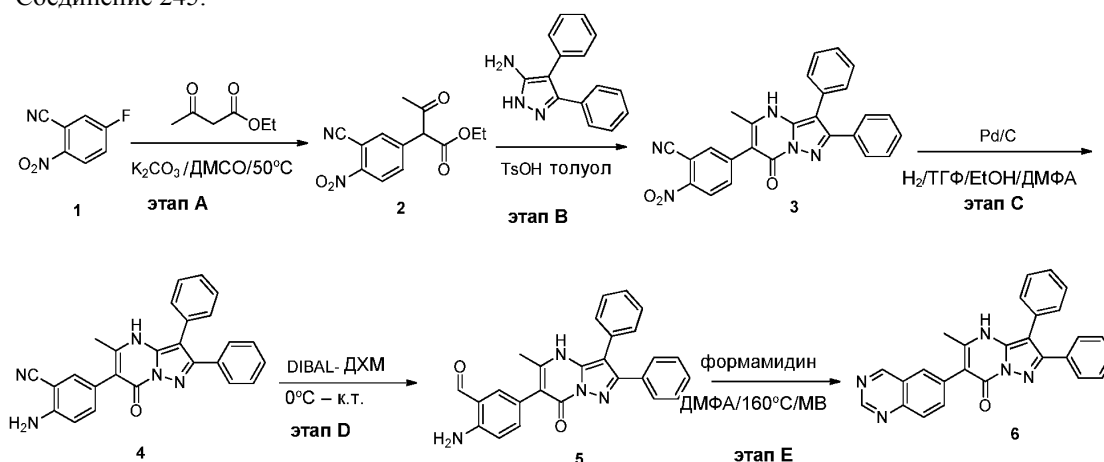


Раствор 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (200 мг, 0,9 ммоль) и (E)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилата (283,2 мг, 1,1 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом, добавляли насыщенный NaHCO₃ (6 мл) и фильтровали осадок. Остаток на фильтре промывали водой (2 мл) и MeOH (2 мл), в результате чего получали 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

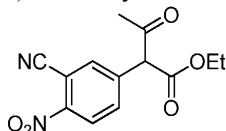
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,37-8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,3, 4,0 Гц, 1H), 7,45-,54 (m, 4H), 7,32-7,45 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 415,3 (M+H)⁺.

Соединение 245.



Этап А. этил-2-(3-циано-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.

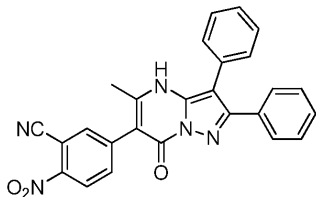


5-фтор-2-нитробензонитрил (5 г, 30 ммоль), этил-3-оксобутаноат (7,8 г, 60 ммоль) и K₂CO₃ (12,46 г, 90 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь подкисляли соляной кислотой (1 М) до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (50мл×3). Органический слой сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенное вещество, которое очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=3:1), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (6,15 г, 77% выход).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,33 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 277,2 (M+H)⁺.

Этап В. 5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2-нитробензонитрил.



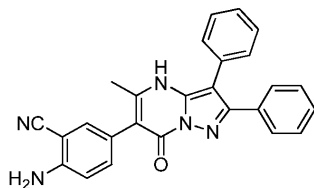
Смесь промежуточного соединения 2 (3 г, 11 ммоль), 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин (2,7 г, 11 ммоль) и TsOH (200 мг, 1,1 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали, в результате чего получали неочищенное желтое твердое вещество, которое перекристаллизовывали из MeOH, в результате чего получали чистое промежуточное соединение 3 (2,5 г, 51% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,45 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,14-8,30 (m, 1H), 8,01 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,20-7,50 (m,

10H), 2,28 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 448,1 (M+H)⁺.

Этап С. 2-амино-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) бензонитрил.

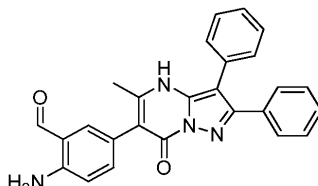


Промежуточное соединение 3 (3 г, 0,7 ммоль) и 10% Pd/C (300 мг) в ДМФА (10 мл) и MeOH (50 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч в атмосфере H₂. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=10:1~1:1), в результате чего получали промежуточное соединение 4 (1,8 г, 64% выход).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,91 (s, 1H), 7,38-7,52 (m, 5H), 7,21-7,38 (m, 7H), 6,85 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,16 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 418,3(M+H)⁺.

Этап F. 2-амино-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил) бензальдегид.

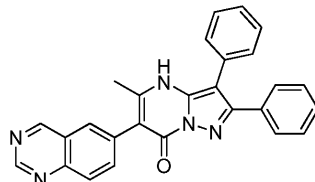


Промежуточное соединение 4 (800 мг, 1,9 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли по каплям DIBAL-H (19 ммоль, 2 M). Смесь нагревали до к.т. в течение 16 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) и концентрировали. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат=1:1), в результате чего получали промежуточное соединение 5 (150 мг, 19% выход).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,90 (br. s., 1H), 9,85 (s, 1H), 7,38-7,51 (m, 6H), 7,22-7,38 (m, 8H), 6,84 (d, J=8,6 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 421,5 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 245. 5-метил-2,3-дифенил-6-(хинозолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

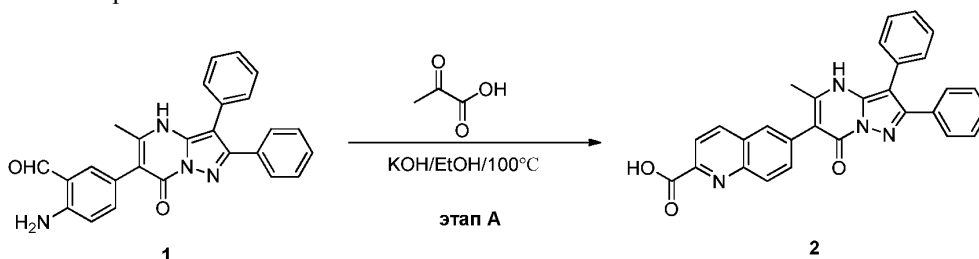


Промежуточное соединение 5 (60 мг, 0,14 ммоль) и формамидин (126 мг, 2,86 ммоль) в ДМФА перемешивали при 160°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 6.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,13 (br. s., 1H), 9,66 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7,95- 8,05 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 6H), 7,34-7,41 (m, 5H), 2,27 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 430,2 (M+H)⁺.

Соединение 246. 6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинил-2-карбоновая кислота.

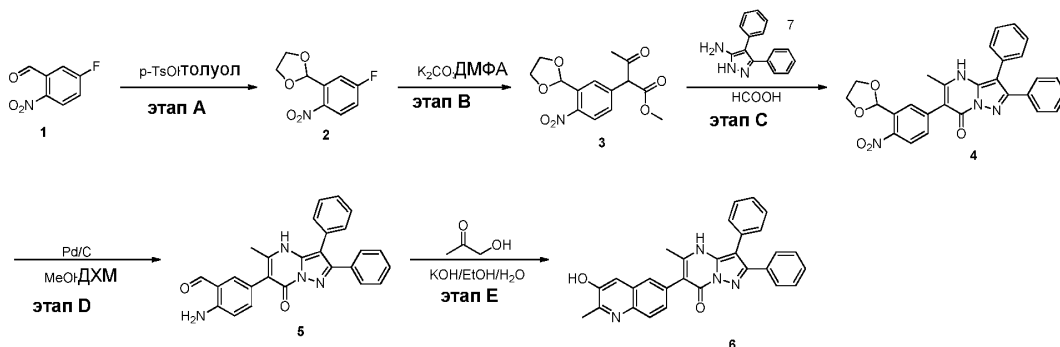


Этап А. 2-амино-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)дензальдегид (50 мг, 0,12 ммоль), 2-оксопропановую кислоту (52 мг, 0,6 ммоль) и KOH (23 мг, 0,6 ммоль) в EtOH (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь подкисляли 1 M соляной кислотой до pH 6 и экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3). Органический слой сушили и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

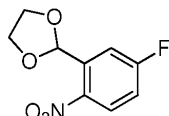
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 12,12 (br. s., 1H), 8,58 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 8,09 (br. s., 1H), 7,87 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,42-7,50 (m, 5H), 7,33-7,42 (m, 6H), 2,28 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 473,5 (M+H) $^+$.

Соединение 247.



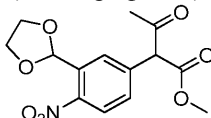
Этап А. 2-(5-фтор-2-нитрофенил)-1,3-диоксолан.



К раствору 5-фтор-2-нитробензальдегида (5,0 г, 29,6 ммоль) в толуоле (150 мл) добавляли этиленгликоль (2,75 г, 44,4 ммоль) и *p*-TSON (500 мг). После добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточное соединение 2 (6,4 г) в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 214,6 (M+H) $^+$.

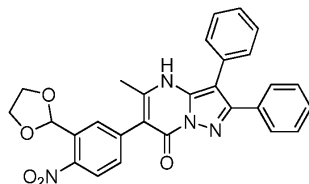
Этап В. метил-2-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



К смеси промежуточного соединения 2 (5,4 г, 25,4 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли метил-3-оксобутаноат (4,42 г, 38,0 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (5,24 г, 38,0 ммоль, 1,5 экв.) при к.т. После добавления смесь нагревали до 55°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/10), в результате чего получали целевой продукт промежуточное соединение 3 (4,23 г, 54% выход).

ЖХ-МС: m/z 309,9 (M+H) $^+$.

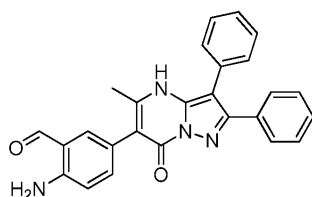
Этап С. 6-(3-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь промежуточного соединения 3 (4,23 г, 13,7 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин (3,22 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3COOH (200 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи, а затем охлаждали до к.т. Осадок собирали фильтрацией и промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт промежуточное соединение 4 (4,01 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 494,9 (M+H) $^+$.

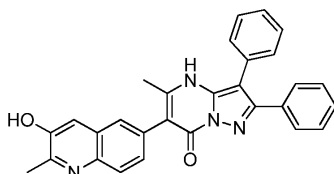
Этап D. 2-амино-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензальдегид.



К раствору промежуточного соединения 4 (1,0 г, 2,02 ммоль) в смешанном растворе MeOH (50 мл)/ДХМ (5 мл)/H₂O (5 мл) добавляли Pd/C (0,2 г) и HCOONH₄ (673 мг, 10,1 ммоль, 5,0 экв.) при к.т. в атмосфере N₂. После добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 5 (610 мг, 72% выход).

ЖХ-МС: m/z 420,9 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 247. 6-(3-гидрокси-2-метилхинолин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

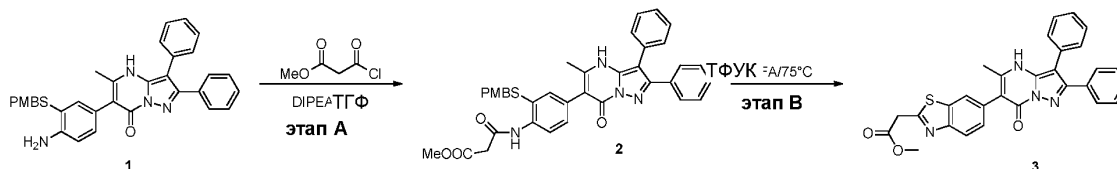


К смеси промежуточного соединения 5 (150 мг, 0,36 ммоль) и 1-гидроксипропан-2-она (52,9 мг, 0,71 ммоль, 2,0 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли KOH (40,1 мг, 0,71 ммоль, 2,0 экв.) при к.т. После добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанный в заголовке продукт.

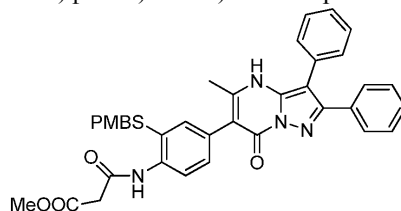
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,00 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50-7,39 (m, 7H), 7,38-7,30 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 459,0 (M+H)⁺.

Соединение 248.



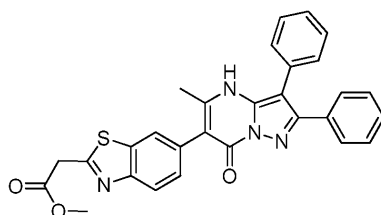
Этап A. метил-3-((2-((4-метоксибензил)тио)-4-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)амино)-3-оксопропанат



К смеси промежуточного соединения 1 (50 мг, 0,09 ммоль) и DIPEA (23,2 мг, 0,18 ммоль, 2,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли метил-3-хлор-3-оксопропанат (24,5 мг, 0,18 ммоль, 2,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и H₂O. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное промежуточное соединение 2 (50 мг), которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 645,1 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 248. 2-(6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)ацетат.

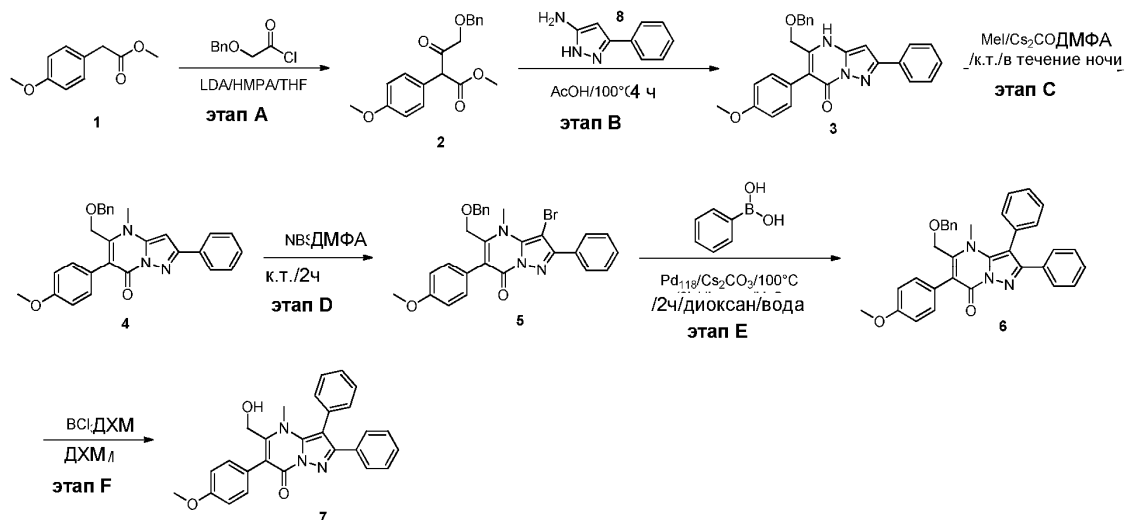


Смесь промежуточного соединения 2 (50 мг, 0,08 ммоль) в ТФУК (3 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали целевой продукт 3.

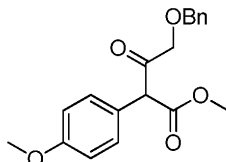
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 7,44 (m, 6H), 7,34 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 507,0 (M+H)⁺.

Соединение 249.



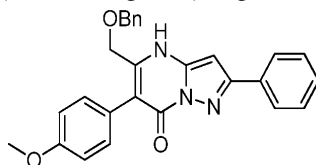
Этап А. метил-4-(бензилокси)-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(4-метоксифенил)ацетата (3,0 г, 16,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям LDA (диизопропиламид лития) (10 мл, 19,98 ммоль, 1,2 экв.) и ГМФТА (598 мг, 3,33 ммоль, 0,2 экв.) при -78°C. После добавления смесь перемешивали при -48°C в течение 0,5 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C, медленно добавляли 2-(бензилокси)ацетилхлорид (3,69 г, 17 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию гасили раствором NH₄Cl, экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/4), в результате чего получали промежуточное соединение 2 (2,7 г, 49% выход).

ЖХ-МС: m/z 329,1 (M+H)⁺.

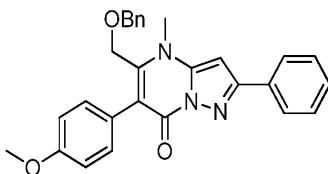
Этап В. 5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь промежуточного соединения 2 (2,7 г, 8,23 ммоль) и соединения 8 (1,3 г, 8,23 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃COOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь концентрировали при пониженном давлении и промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 (2,4 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 437,9 (M+H)⁺.

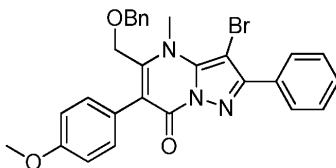
Этап С. 5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси промежуточного соединения 3 (2,4 г, 5,49 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (2,14 г, 6,59 ммоль, 1,2 экв.), в ДМФА (8 мл) добавляли MeI (774 мг, 5,49 ммоль, 1,0 экв.). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (100 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали промежуточное соединение 4 (2,9 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 451,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

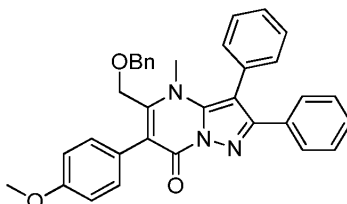
Этап D. 5-((бензилокси)метил)-3-бром-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси промежуточного соединения 4 (2,9 г, 6,6 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли БСИ (1,37 г, 7,94 ммоль, 1,2 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь вливали в воду (200 мл) и фильтровали, в результате чего получали промежуточное соединение 5 (3,1 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 430,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

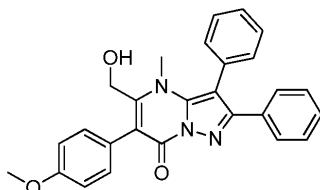
Этап E. 5-((бензилокси)метил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию промежуточного соединения 5 (1,5 г, 2,83 ммоль), фенилбороновой кислоты (414 мг, 3,40 ммоль, 1,2 экв.), Pd_{118} (368 мг, 0,57 ммоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (982 мг, 7,1 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) и H_2O (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 6 (300 мг, 20% выход).

ЖХ-МС: m/z 527,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап F. Соединение 249. 5-(гидрокси)метил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

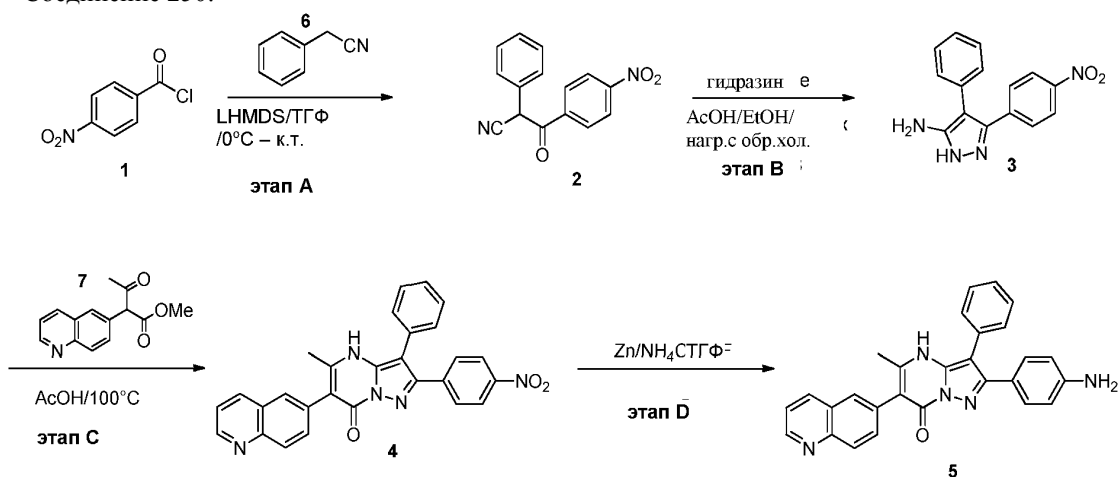


К раствору промежуточного соединения 6 (150 мг, 0,28 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли по каплям $\text{BCl}_3/\text{ДХМ}$ (5 мл, 1 н., 2,0 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали, аккуратно добавляя смесь льда с водой, и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7.

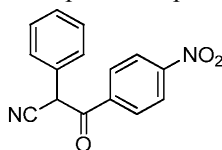
^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,42-7,50 (m, 5H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 5H), 6,98-7,07 (m, 2H), 5,63 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,44 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 438,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 250.



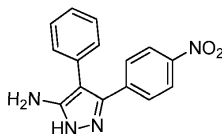
Этап А. 3-(4-нитрофенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (585 мг, 5 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 моль/л, 2 мл, 1,0 экв.) при -78°C . После перемешивания смеси при -78°C в течение 30 мин добавляли по каплям 4-нитробензоил хлорид (1,1 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, а затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH_4Cl . Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 2, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 267,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

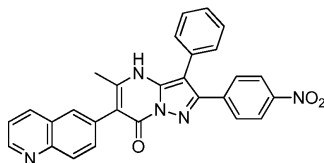
Этап В. 3-(4-нитрофенил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Смесь промежуточного соединения 2 (750 мг, 2,8 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (2 экв.) в EtOH/AcOH (5/1, 10/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 в виде ярко-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 281,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. Соединение 251. 5-метил-2-(4-нитрофенил)-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

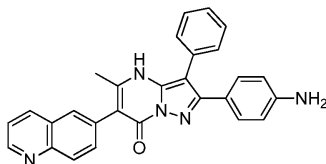


Смесь промежуточного соединения 3 (95 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата 7 (1,5 экв.) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали промежуточное соединение 4.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆): δ 12,19 (br. s., 1H), 8,94 (dd, $J=4,2, 1,6$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,21 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 8,08 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J=8,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,58 (dd, $J=8,4, 4,4$ Гц, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 474,0 (M+H)⁺.

Этап D. Соединение 250. 2-(4-аминофенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пирозоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

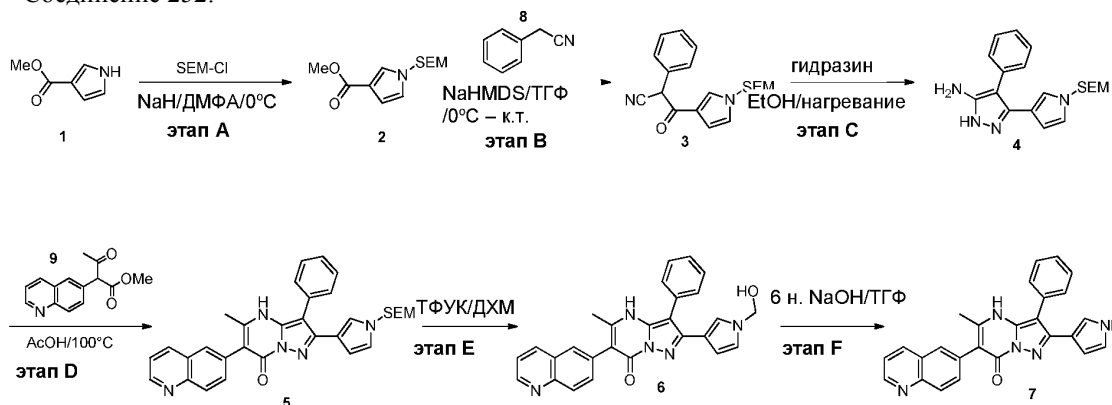


К раствору промежуточного соединения 4 (35 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли насыщенный NH₄Cl (1 мл) и порошок цинка (96 мг, 1,5 ммоль, 20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. ЖХМС указывала на завершение реакции. Смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали дихлорметаном (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт - соединение 5.

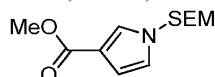
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,82-8,94 (m, 1H), 8,22-8,43 (m, 3H), 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,33 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,49 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 444,9 (M+H)⁺.

Соединение 252.



Этап А. метил 1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиррол-3-карбоксилат.

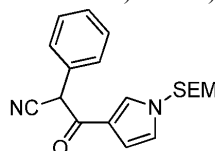


К раствору метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (2 г, 16,0 ммоль) в ТГФ (80 мл) добавляли гидрид натрия (768 мг, содержание 60%, 19,2 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (4,0 г, 24 ммоль, 1,5 экв.). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 2 в виде бесцветного масла. (2,1 г, 51% выход).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,40 (t, J=2,0 Гц, 1H), 6,72-6,75 (m, 1H), 6,62 (dd, J=3,0, 1,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,45 (dd, J=8,8, 7,8 Гц, 2H), 0,86-0,93 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

ЖХ-МС: m/z 256,0 (M+H)⁺.

Этап В. 3-оксо-2-фенил-3-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиррол-3-ил)пропаннитрил.

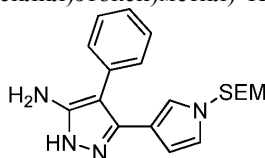


К смеси промежуточного соединения 2 (2,1 г, 8,2 ммоль) и 2-фенилацетонитрила (1,16 г, 9,9 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли NaHMDS (2 моль/л в ТГФ, 4,9 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 3 в виде светло-желтого твердого вещества (2 г, 71% выход).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,45-7,50 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 3H), 6,76 (dd, J=3,0, 2,2 Гц, 1H), 6,66 (dd, J=3,0, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

ЖХ-МС: m/z 341,2 (M+H)⁺.

Этап С. 4-фенил-3-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиррол-3-ил)-1Н-пиразол-5-амин.

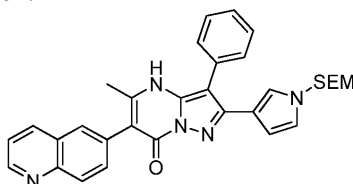


Смесь промежуточного соединения 3 (2 г, 5,9 ммоль, 1 экв.) и гидрата гидразина (590 мг, 11,8 ммоль, 2 экв.) в EtOH/AcOH (5/1, 40/8 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (40 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 4 в виде желтого твердого вещества. (2 г, 99% выход)

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,37-7,42 (m, 4H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,77 (t, J=1,8 Гц, 1H), 6,72 (t, J=2,4 Гц, 1H), 6,20 (dd, J=2,8, 1,8 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,37-3,44 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), -0,05(-0,01) (m, 9H).

ЖХ-МС: m/z 355,3 (M+H)⁺.

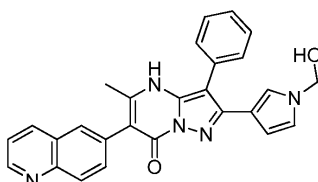
Этап F. 5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиррол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь промежуточного соединения 4 (500 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата 9 (1,5 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/метанол=10/1, силикагель, УФ), в результате чего получали промежуточное соединение 5 (550 мг, 71% выход).

ЖХ-МС: m/z 548,4 (M+H)⁺.

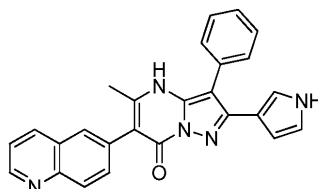
Этап E. 2-(1-(гидроксиметил)-1Н-пиррол-3-ил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору промежуточного соединения 5 (550 мг, 1,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 6, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. (450 мг).

ЖХ-МС: m/z 448,2 (M+H)⁺.

Этап F. Соединение 252. 5-метил-3-фенил-2-(1Н-пиррол-3-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

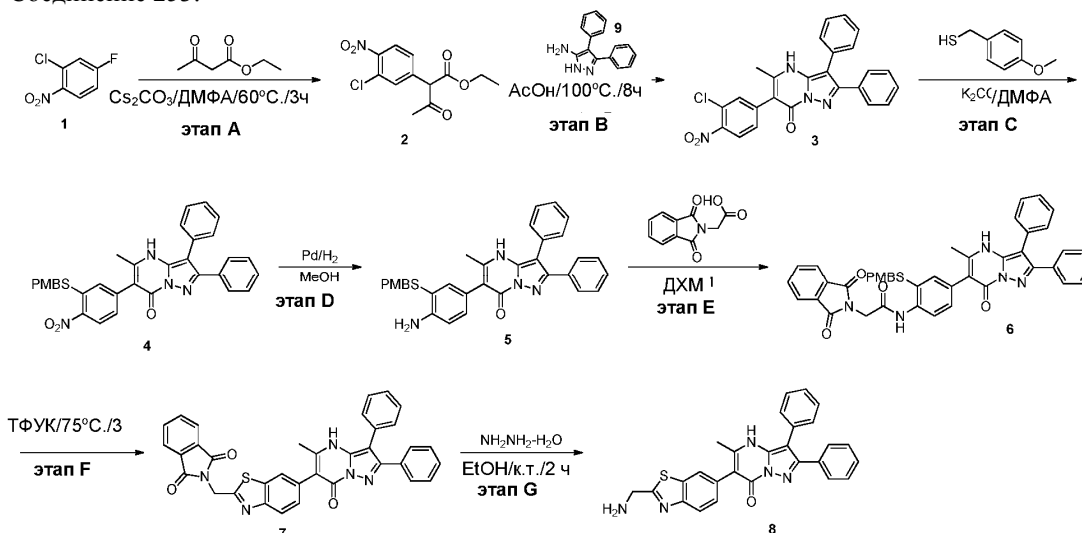


К раствору промежуточного соединения 6 (450 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли вод. Раствор NaOH (6 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, в результате чего получали целевой продукт 7.

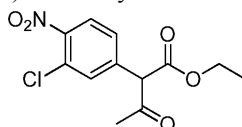
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,78 (br. s., 1H), 8,74-8,91 (m, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,49 (dd, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,14-7,24 (m, 1H), 6,97 (br. s., 1H), 6,68 (br. s., 1H), 6,24 (br. s., 1H), 2,16 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 418,0 (M+H)⁺.

Соединение 253.



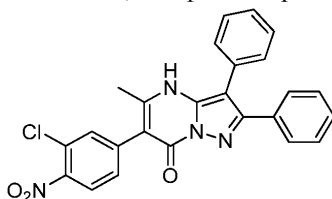
Этап А. этил-2-(3-хлор-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



К смеси 2-хлор-4-фтор-1-нитробензола (10,0 г, 57,1 ммоль) и Cs_2CO_3 (22,3 г, 68,5 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли этил-3-оксобутаноат (7,42 г, 57,1 ммоль, 1,0 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и H_2O . Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc /петролейный эфир=1/10), в результате чего получали целевое промежуточное соединение 2 (9,0 г, 55% выход).

ЖХ-МС: m/z 285,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

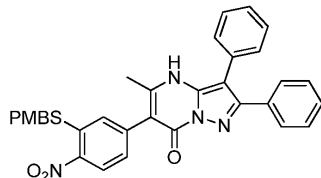
Этап В. 6-(3-хлор-4-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь промежуточного соединения 2 (7,6 г, 26,7 ммоль) и соединения 9 (6,27 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3COOH (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 (8,9 г, выход 73%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 456,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

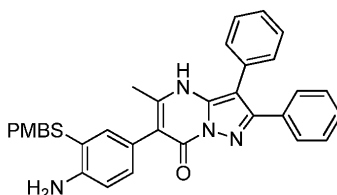
Этап С. 6-(3-((4-метоксибензил)тио)-4-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь промежуточного соединения 3 (8,0 г, 17,5 ммоль), K_2CO_3 (6,1 г, 43,75 ммоль, 2,5 экв.) и (4-метоксифенил)метантиола (5,4 г, 35,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (35 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи. Смесь разделяли между этилацетатом и H_2O . Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 4 (8,2 г, 81% выход).

ЖХ-МС: m/z 574,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

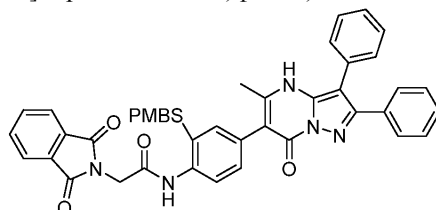
Этап D. 6-(4-амино-3-((4-метоксибензил)тио)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К промежуточному соединению 4 (1,0 г, 1,74 ммоль, 1 экв.) в метаноле (50 мл) и ТГФ (60 мл) добавляли Pd/C (30 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение ночи. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 5 (700 мг, 74% выход).

ЖХ-МС: m/z 544,9 (M+H)⁺.

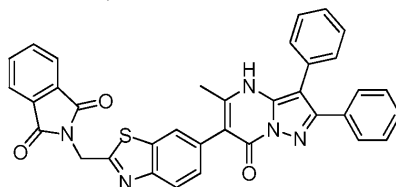
Этап E. 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-N-(2-((4-метоксибензил)тио)-4-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамид.



К смеси 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусной кислоты (452 мг, 2,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли оксалилхлорид (3 мл) и каталитическое количество ДМФА (1,0 каплю) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (300 мг, 0,55 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/5), в результате чего получали промежуточное соединение 6 (250 мг, 62% выход).

ЖХ-МС: m/z 731,9 (M+H)⁺.

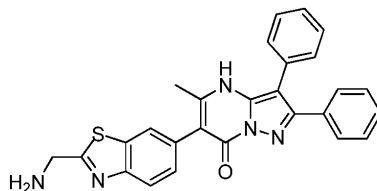
Этап F. 2-((6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион.



Смесь промежуточного соединения 6 (250 мг, 0,34 ммоль) в ТФУК (5 мл) перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали целевое промежуточное соединение 7 (220 мг, 94% выход).

ЖХ-МС: m/z 593,9 (M+H)⁺.

Этап G. Соединение 253. 6-(2-(аминометил)бензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

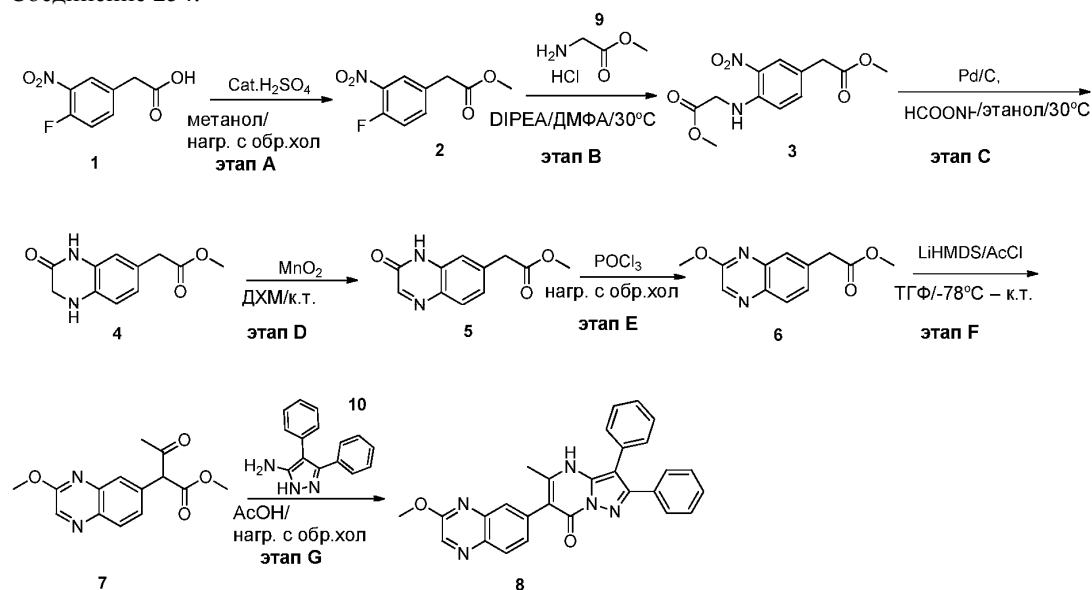


К смеси промежуточного соединения 7 (200 мг, 0,33 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли N₂H₄-H₂O (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разделяли между этилацетатом и H₂O. Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8.

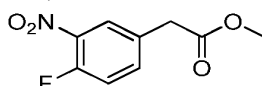
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,18 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,36-7,52 (m, 7H), 7,33 (m, 4H), 4,26 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 464,1 (M+H)⁺.

Соединение 254.



Этап А. Метил-2-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетат.

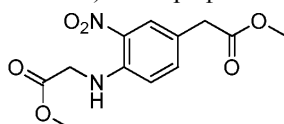


К раствору 2-(4-фтор-3-нитрофенил)уксусной кислоты (4,5 г, 22,6 ммоль) в 50 мл метанола добавляли 1 мл концентрированной серной кислоты при 0°C. Затем полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом до 10 мл и нейтрализовали водным бикарбонатом натрия до pH 7. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали метил-2-(4-фтор-3-нитрофенил) ацетат (4,1 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,02 (dd, J=6,98 Гц, 2,15 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J=8,60 Гц, 4,03 Гц, 2,42 Гц, 1H), 7,21-7,38 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 2H).

¹⁹F-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 119,68 (s, 1F).

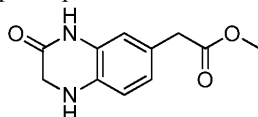
Этап В. Метил-2-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенил-амино)ацетат.



Смесь метил-2-(4-фтор-3-нитрофенил)ацетата (4,1 г, 19,2 ммоль), метил-2-аминоацетата гидрохлорида (2,67 г, 21,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (5,4 г, 42,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) нагревали до 30°C в течение ночи. Смесь разбавляли солевым раствором (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали метил-2-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенил-амино)ацетат (4,6 г, 85% выход) в виде желтого твердого вещества, которое использовали для следующих этапов без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 283,1 (M+H)⁺.

Этап С. Метил-2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалин-6-ил)ацетат.



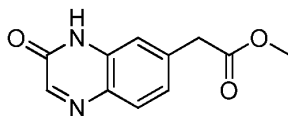
В инертной атмосфере азота смесь метил-2-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-нитрофенил-амино)ацетата (4,6 г, 16,3 ммоль), Pd (мас./мас. 10% на угле, 1,73 г, 1,63 ммоль), формиата аммония (15,4 г, 245 ммоль) в этаноле (100 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали для удаления Pd и формиата аммония. Полученный фильтрат выпаривали досуха. Твердое вещество растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали солевым раствором. Затем органическую фазу выпаривали досуха, в результате чего получали метил-2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалин-6-ил)ацетат (1,6 г, 45% выход) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,22 (bs, 1H), 6,65-6,58 (m, 3H), 5,92 (bs, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,46

(s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 221,1 (M+H)⁺.

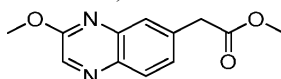
Этап D. Метил-2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)ацетат.



Смесь метил-2-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-хиноксалин-6-ил)ацетата (3,4 г, 15,5 ммоль) и оксида магния (IV) (13,4 г, 155 ммоль) в хлороформе (200 мл) нагревали до 50°C в течение ночи. Смесь фильтровали чтобы удалить оксид магния (IV). Полученный фильтрат выпаривали досуха, в результате чего получали метил-2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)ацетат (2,9 г, 86% выход) в виде серого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 219,1 (M+H)⁺.

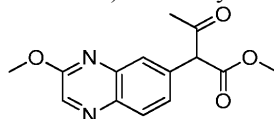
Этап E. Метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил)ацетат.



Смесь 2-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-6-ил)ацетата (0,8 г, 3,67 ммоль) в фосфорилтрихлориде (6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали для удаления фосфорилтрихлорида. Неочищенное масло нейтрализовали метанолом при к.т. Затем смесь выпаривали досуха. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20) на силикагеле, в результате чего получали метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил) ацетат (320 мг, 38% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 233,1 (M+H)⁺.

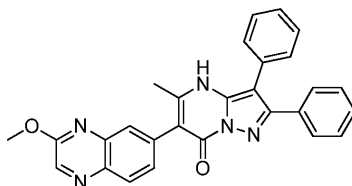
Этап F. Метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-оксобутаноат.



В инертной атмосфере азота к смеси метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил)ацетата (220 мг, 0,948 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C добавляли гексаметилдисилиламид лития (2 н., 0,95 мл, 1,89 ммоль) по каплям. Затем смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Ацетилхлорид (89 мг, 1,14 ммоль) добавляли в смесь при -78°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. Реакцию гасили водным раствором хлорида аммония и выпаривали досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (метанол:дихлорметан=1:20) на силикагеле, в результате чего получали метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-оксобутаноат (160 мг, 62% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 275,1 (M+H)⁺.

Этап G. Соединение 254. 6-(3-метокси-хиноксалин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]-пиримидин-7(4H)-он.

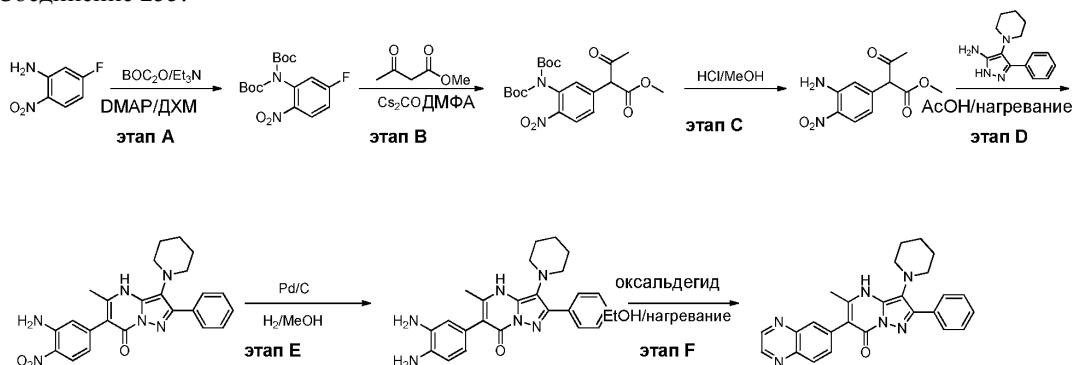


Смесь метил-2-(3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-оксобутаноата (223 мг, 0,814 ммоль), 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (191 мг, 0,814 ммоль) и уксусной кислоты (2 мл) в диоксане (8 мл) нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали с получением 6-(3-метокси-хиноксалин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]-пиримидин-7(4H)-она.

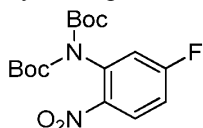
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,07 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, J=8Гц, 1H), 7,84 (d, J=2Гц, 1H), 7,64 (dd, J=8Гц, 2Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 7,34-7,38 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 460,2 (M+H)⁺.

Соединение 255.



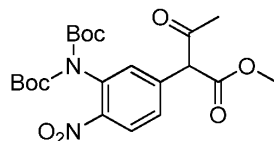
Этап А. 5-фтор-2-нитро-(N,N)-ди-трет-бутил-карбоаноанилин.



К раствору 5-фтор-2-нитроанилина (5 г, 32 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (390 мг, 3,2 ммоль) и триэтиламин (6,43 г, 64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем медленно добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (20 г, 96 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=10:1), в результате чего получали целевой продукт (8 г, 71% выход).

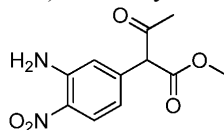
^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,16 (dd, $J=9,1, 5,4$ Гц, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,07 (dd, $J=8,3, 2,7$ Гц, 1H), 1,41-1,44 (m, 18H).

Этап В. Метил-2-[(3-ди-трет-бутилдикарбо-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



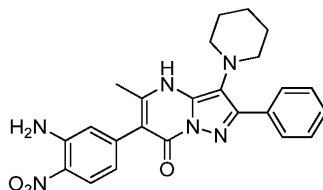
К раствору 2-[(3-ди-трет-бутилдикарбо-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноата (8 г, 22,4 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат цезия (7,3 г, 44,8 ммоль) и метил-3-оксобутаноат (2,6 г, 22,4 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=10:1), в результате чего получали целевой продукт (7 г, 69% выход).

Этап С. Метил-2-(3-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



Раствор метил-2-[(3-ди-трет-бутилдикарбо-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноата (2 г, 4,4 ммоль) в HCl/MeOH (10 мл) перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт метил-2-(3-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат (1,1 г, 100% выход).

Этап D. 6-(3-амино-4-нитрофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

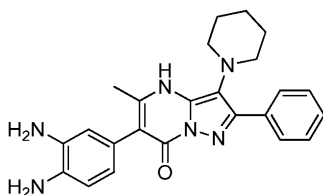


Раствор метил-2-(3-амино-4-нитрофенил)-3-оксобутаноата (1,1 г, 4,3 ммоль), 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-амина (1,0 г, 4,3 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт 6-(3-амино-4-нитрофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (710 мг, 38% выход).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,98-8,10 (m, 3H), 7,66 (br. s., 2H), 7,43-7,52 (m, 3H), 6,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,60 (dd, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,07-3,21 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,71 (br. s., 4H), 1,51-1,63 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 445,2 ($M+H$) $^+$.

Этап Е. 6-(3,4-диаминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

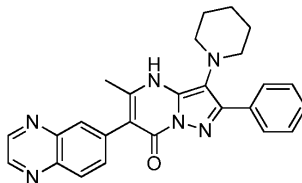


К раствору 6-(3-амино-4-нитрофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (710 мг, 1,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (71 мг) в атмосфере H_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали целевой продукт 6-(3,4-диаминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (500 мг, 75% выход).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,21 (br. s., 1H), 8,05-8,17 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,4$ Гц, 2H), 7,35-7,42 (m, 1H), 6,54 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1H), 4,49 (br. s., 4H), 3,07 (d, $J=5,1$ Гц, 4H), 2,22-2,29 (m, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,51-1,61 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 415,2 ($M+H$) $^+$.

Этап F. Соединение 255. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

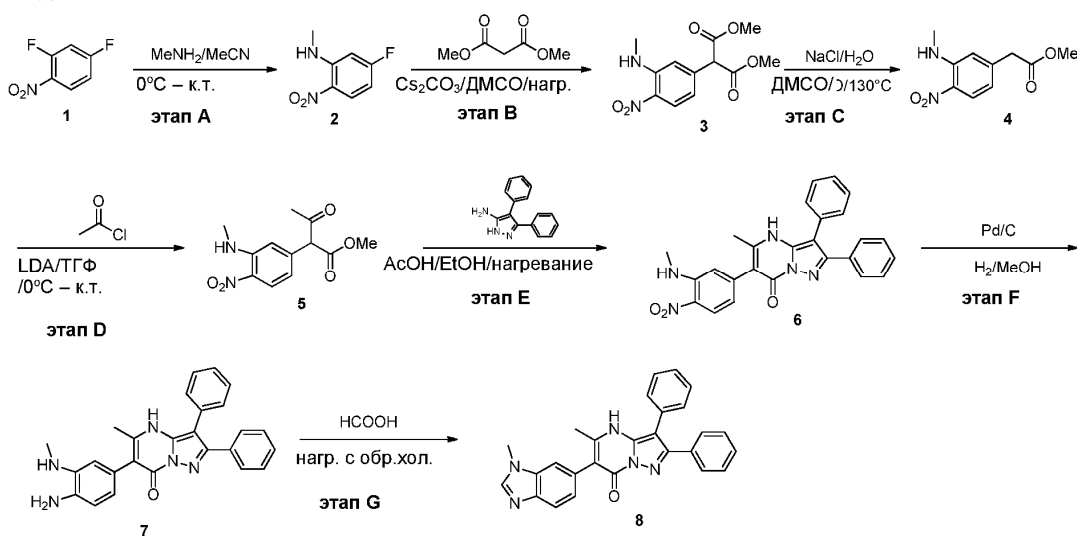


К раствору 6-(3,4-диаминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (100 мг, 0,24 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли оксальальдегид (21 мг, 0,36 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

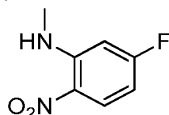
^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,86-8,93 (m, 2H), 8,21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,54 (br. s., 1H), 7,47 (br. s., 3H), 3,06 (br. s., 4H), 2,44 (br. s., 3H), 1,77 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 3H), 1,65 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 437,4 ($M+H$) $^+$.

Соединение 256.



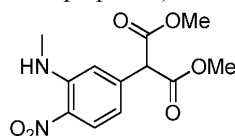
Этап А. 5-фтор-N-метил-2-нитроанилин.



К раствору 2,4-дифтор-1-нитробензола (10 г, 63 ммоль) в MeCN добавляли CH_3NH_2 (63 мл, 1 ммоль/мл в MeOH) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, в результате чего получали промежуточное соединение 2 (10 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 170,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап В. Диметил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)малонат.

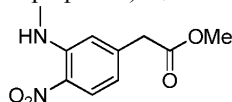


К раствору промежуточного соединения 2 (5 г, 29,4 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли диметилмалонат (3,88 г, 29,4 ммоль) и карбонат цезия (19,2 г, 58,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=2:1), в результате чего получали целевой продукт (3,4 г).

¹H-ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,13-8,25 (m, 1H), 8,07 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,71 (s, 6H) 2,92-2,98 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 283,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. Метил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)ацетат.

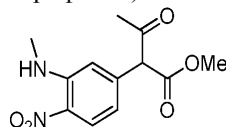


К раствору диметил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)малоната (3,4 г, 12 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли насыщенный NaCl (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=2:1), в результате чего получали целевой продукт (200 мг).

¹H-ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,19 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,87-6,96 (m, 1H), 6,59 (dd, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (d, $J=4,8$ Гц, 4H).

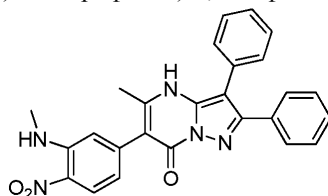
ЖХ-МС: m/z 225,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап D. Метил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)ацетата (200 мг, 0,89 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (4,5 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C. Затем медленно добавляли ацетилхлорид (104 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и давали дойти до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (200 мг) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

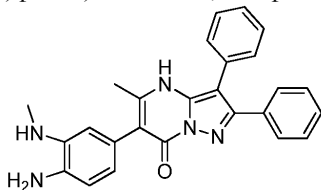
Этап E. 5-метил-6-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь метил-2-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-3-оксобутаноата (неочищенного, 200 мг) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-аминп (100 мг, 0,43 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок фильтровали, в результате чего получали целевой продукт 5-метил-6-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он (35 мг).

ЖХ-МС: m/z 452,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

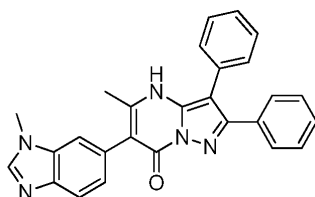
Этап F. 6-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору 5-метил-6-(3-(метиламино)-4-нитрофенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (35 мг, 0,078 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (5 мг) в атмосфере H₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (10 мг) в форме твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 422,2 (M+H)⁺.

Этап G. Соединение 256. 5-метил-6-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

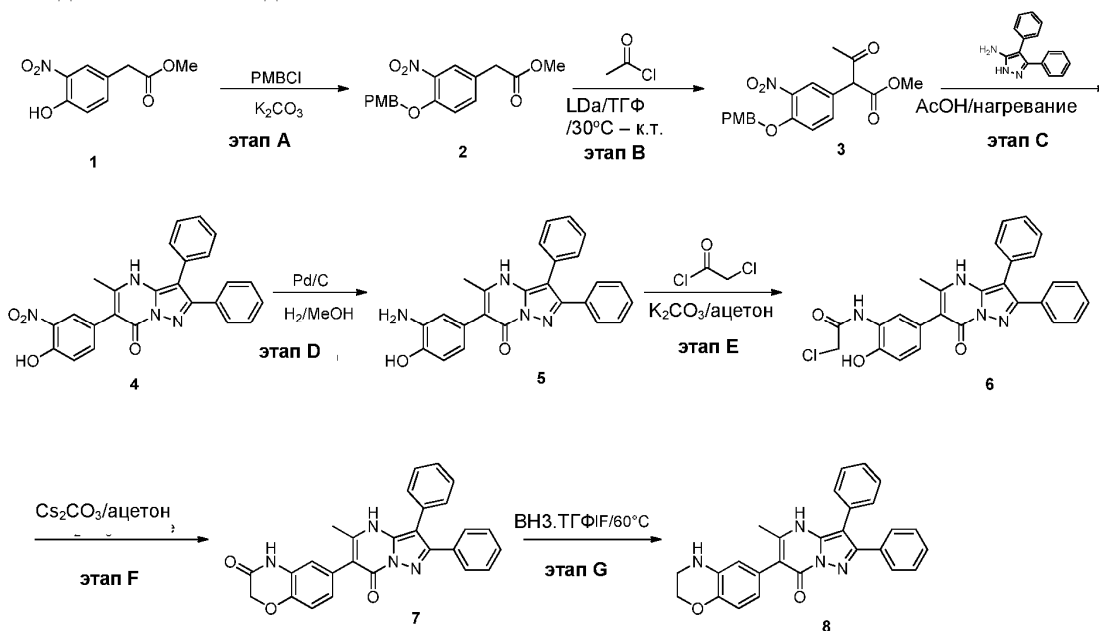


Раствор 6-(4-амино-3-(метиламино)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (10 мг, 0,024 ммоль) в HCOOH (5 мл) нагревали до 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 5-метил-6-(1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

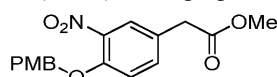
¹H-ЯМР (МЕТАНОЛ-d): δ 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27-7,57 (m, 11H), 3,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 432,0 (M+H)⁺.

Соединение 257 и соединение 258.



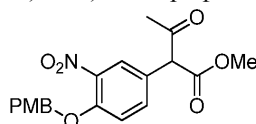
Этап A. Метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)-3-нитрофенил)ацетат.



Смесь метил-2-(4-гидрокси-3-нитрофенил)ацетата (5 г, 0,024 моль), K₂CO₃ (6,5 г, 0,048 моль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (5,6 г, 0,036 моль) нагревали до 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали целевой продукт (2 г, 53% выход).

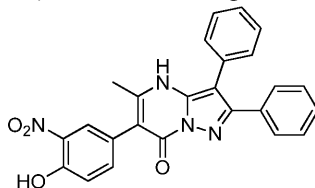
ЖХ-МС: m/z 332,2 (M+H)⁺.

Этап В. Метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)-3-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)-3-нитрофенил)ацетата (2 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (3 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C . Затем медленно добавляли ацетилхлорид (702 мг, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и давали ей дойти до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (1,5 г) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

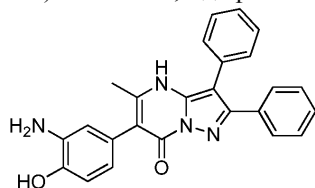
Этап С. 6-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Раствор метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)-3-нитрофенил)-3-оксобутаноата (неочищенного, 1,5 г) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (1 г, 4,25 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок фильтровали, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (600 мг, 32% выход).

ЖХ-МС: m/z 439,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Этап D. 6-(3-амино-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

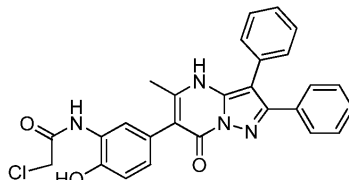


К раствору 6-(4-гидрокси-3-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (600 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd/C (60 мг) в атмосфере H_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате чего получали целевой продукт 6-(3-амино-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (450 мг, 80% выход).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,96 (s, 1H), 10,84 (br. s., 1H), 9,88 (br. s., 2H), 7,37-7,51 (m, 5H), 7,24-7,37 (m, 6H), 7,19 (dd, $J=8,3, 1,9$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 409,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

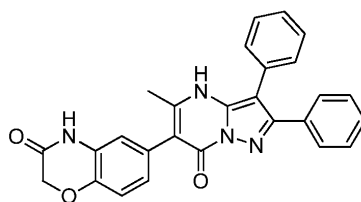
Этап E. 2-хлор-N-(2-гидрокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамид.



Смесь 6-(3-амино-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (450 мг, 1,1 ммоль), 2-хлорацетилхлорида (136 мг, 1,2 ммоль) и K_2CO_3 (455 мг, 3,3 ммоль) в ацетоне (50 мл) нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт 2-хлор-N-(2-гидрокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамид (250 мг, 47% выход).

ЖХ-МС: m/z 485,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Этап F. Соединение 257. 6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он.

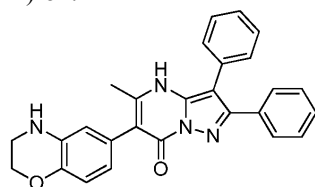


Смесь 2-хлор-N-(2-гидрокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамида (250 мг, 0,52 ммоль) и Cs₂CO₃ (258 мг, 1,04 ммоль) в ацетоне (40 мл) нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт 6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-он.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,93 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 7,38-7,56 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,01 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 449,0 (M+H)⁺.

Этап G. Соединение 258. 6-(3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



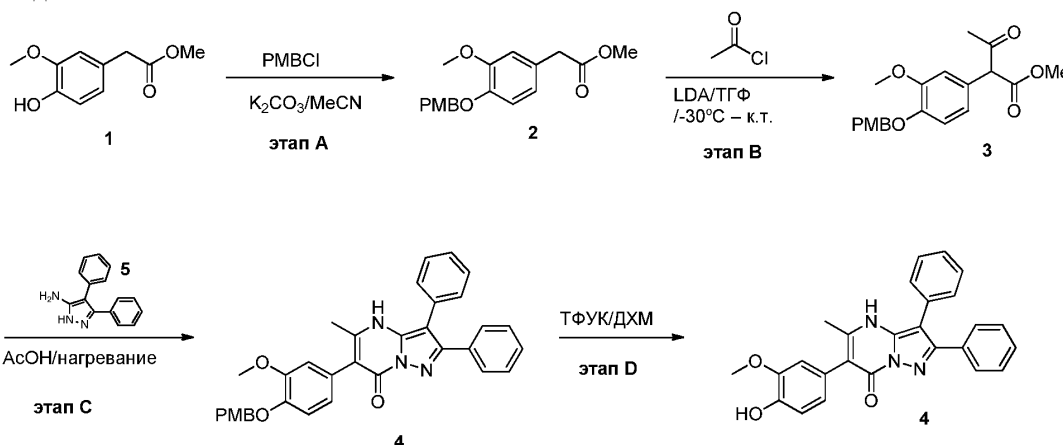
К раствору 6-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-3(4Н)-она (110 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ВН₃.ТГФ (1 мл, 1 ммоль/мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т.

Осторожно добавляли MeOH (10 мл), а затем реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

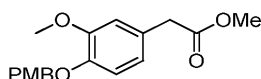
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,82 (br. s., 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 7,33 (br. s., 5H), 6,68 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,38 (d, J=8,2 Гц, 1H), 5,80 (br. s., 1H), 4,16 (br. s., 2H), 3,31 (br. s., 2H), 2,17 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 435,0 (M+H)⁺.

Соединение 259.



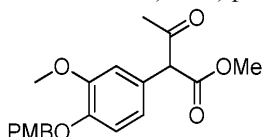
Этап А. Метил-2-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)ацетат.



К раствору метил-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)ацетата (1 г, 5,1 ммоль) в CH₃CN (50 мл) добавляли K₂CO₃ (1,4 г, 10,2 ммоль) и PMBCl (795 мг, 5,1 ммоль). Затем смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=2:1), в результате чего получали целевой продукт (900 мг, 56% выход).

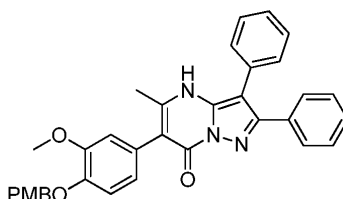
ЖХ-МС: m/z 317,3 (M+H)⁺.

Этап В. Метил-2-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)ацетата (900 мг, 2,85 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (4,5 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C . Затем медленно добавляли ацетилхлорид (266 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и доводили до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (700 мг) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

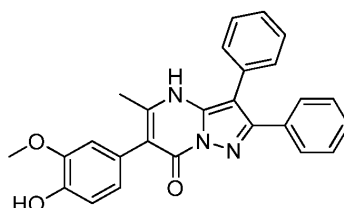
Этап С. 6-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Раствор метил-2-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3-оксобутаноата (неочищенного, 400 мг) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,86 ммоль) в АсОН (10 мл) нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок фильтровали, в результате чего получали целевой продукт 6-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (120 мг, 26% выход).

ЖХ-МС: m/z 544,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап D. Соединение 259. 6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

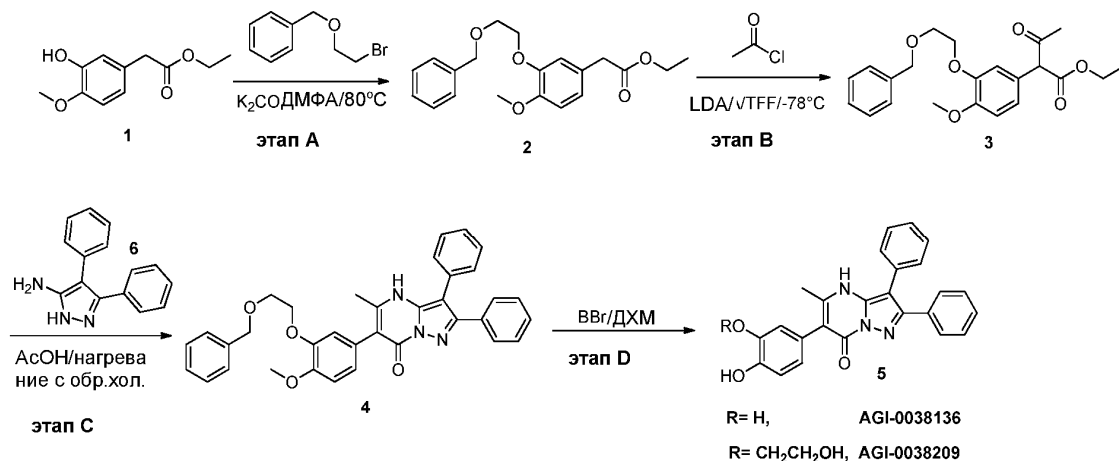


К раствору 6-(3-метокси-4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (120 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl/диоксан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После поглощения исходного материала смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

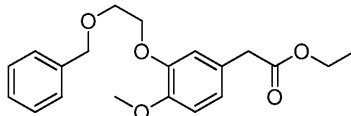
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,85 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 7,27-7,37 (m, 6H), 6,79-6,90 (m, 2H), 6,72 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 424,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 260 и соединение 261.

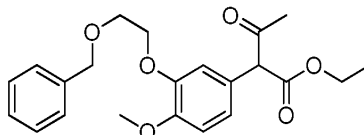


Этап А. Этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетат.



Смесь этил-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (4,3 г, 20,5 ммоль), ((2-бромэтокси)метил)бензола (7,88 г, 36,8 ммоль), карбоната калия (5,66 г, 41 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир=1:5), в результате чего получали этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетат (3,8 г, 54% выход) в виде бесцветного масла.

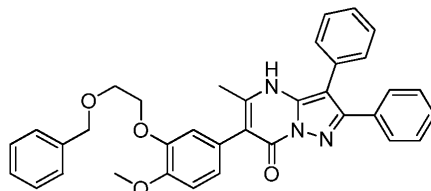
Этап В. Этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К смеси этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетат (690 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 н., 1 мл, 2 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. В смесь медленно добавляли ацетилхлорид (156 мг, 2 ммоль) при -78°C. После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и медленно нагревали до к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали, добавляя водный раствор хлорида аммония до pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (20 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=1:5), в результате чего получали этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат (280 мг, 38% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: m/z 387,2 (M+H)⁺.

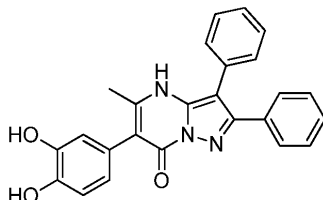
Этап С. 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



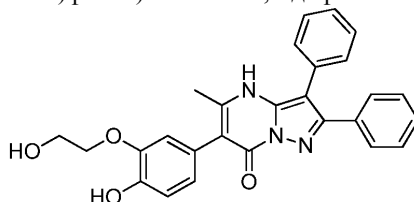
Смесь этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (280 мг, 0,725 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (170 мг, 0,725 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали для удаления уксусной кислоты. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (120 мг, 30% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 558,2 (M+H)⁺.

Этап D. Соединение 260 и соединение 261. 6-(3,4-дигидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



6-(4-гидрокси-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,359 ммоль) и трибромида брома (1 М в ДХМ, 2 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакцию гасили метанолом при 0°C. Смесь выпаривали досуха, в результате чего получали 6-(3,4-дигидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и 6-(4-гидрокси-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

6-(3,4-дигидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 260).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,82 (s, 1H), 7,37-7,52 (m, 5H), 7,20-7,37 (m, 5H), 6,78 (d, J=8,06 Гц, 1H), 6,66-6,73 (m, 1H), 6,55 (d, J=7,79 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

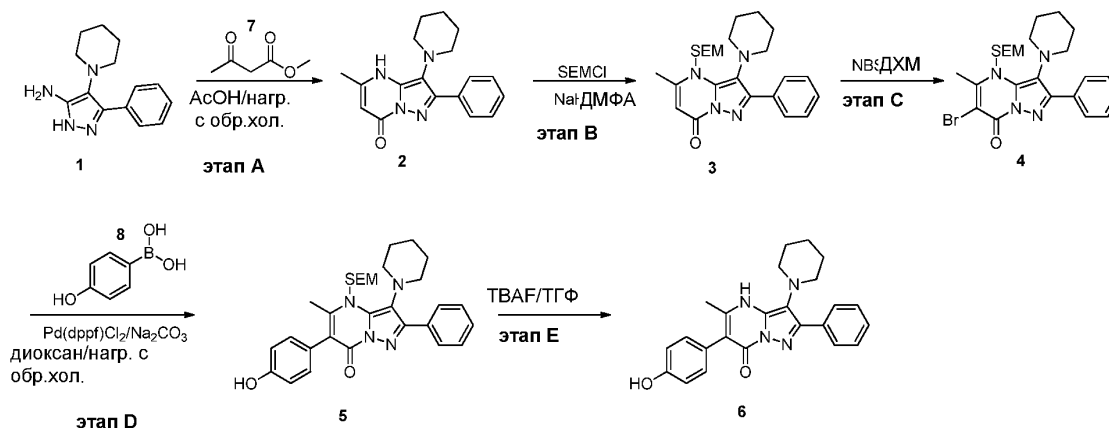
ЖХ-МС: m/z 410,1 (M+H)⁺.

6-(4-гидрокси-3-(2-гидроксиэтокси)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (соединение 261).

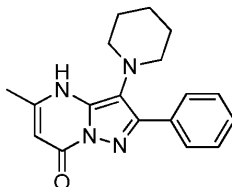
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,85 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,38-7,58 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 5H), 6,81-6,92 (m, 2H), 6,73 (dd, J=8,06, 1,88 Гц, 1H), 4,91 (t, J=6,04 Гц, 1H), 3,97 (t, J=4,97 Гц, 2H), 3,74 (q, J=5,46 Гц, 2H), 2,06-2,22 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 454,2 (M+H)⁺.

Соединение 262.



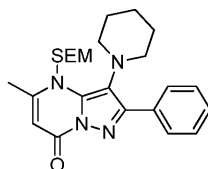
Этап А. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (8,43 г, 34,8 ммоль) и метил-3-оксобутаноата (9 г, 69,2 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. Полученную суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали водой и холодным метанол, в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (7,9 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 309,2 (M+H)⁺.

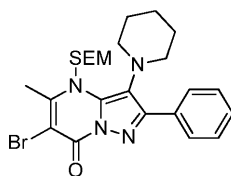
Этап В. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (5,5 г, 17,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) медленно добавляли гидрид натрия (1,4 г, 35,8 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (3,6 г, 21,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали соевым раствором и экстрагировали этилацетатом (50 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (2,5 г, 35% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 439,2 (M+H)⁺.

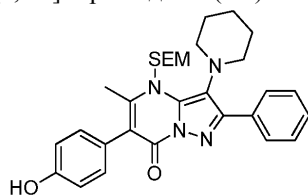
Этап С. 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (1,2 г, 2,74 ммоль) и триэтиламина (0,32 г, 3,16 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при к.т. добавляли N-бромсукцинимид (0,58 г, 3,47 ммоль) при к.т. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (1,3 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 519,2, 517,2 (M+H)⁺.

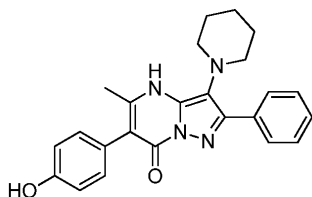
Этап D. 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,194 ммоль) и 4-гидроксифенилбороновой кислоты (41 мг, 0,293 ммоль) в смеси диоксан/Н₂О (5/1 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид с дихлорметаном (28 мг, 0,0344 ммоль) и карбонат натрия (42 мг, 0,396 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1/20), в результате чего получали 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (60 мг, 59% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 531,3 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 262. 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

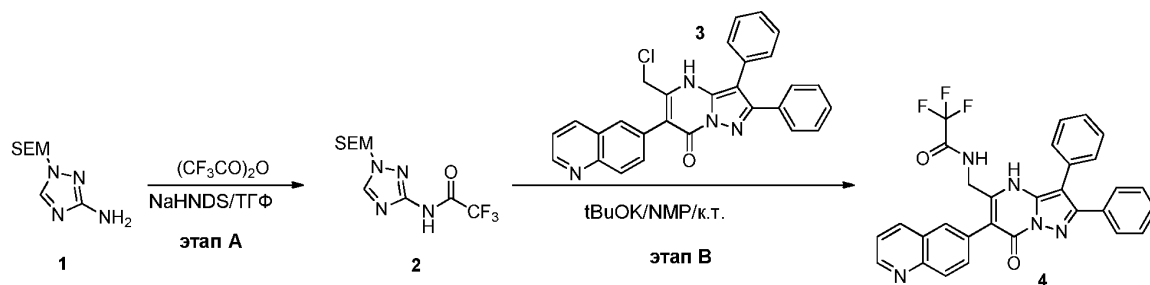


Смесь 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (60 мг, 0,113 ммоль) в CF₃COOH (2 мл) нагревали до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом для удаления растворителя. Полученный остаток промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную суспензию фильтровали, в результате чего получали 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

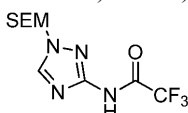
¹H-ЯМР (МЕТАНОЛ-d): δ 8,07 (d, J=6,72 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,52 Гц, 3H), 7,16 (d, J=8,33 Гц, 2H), 6,88 (d, J=8,33 Гц, 2H), 3,06-3,16 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,75-1,73 (m, 4H), 1,63-1,62 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 401,2 (M+H)⁺.

Соединение 263.



Этап А. 2,2,2-трифтор-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетамид.

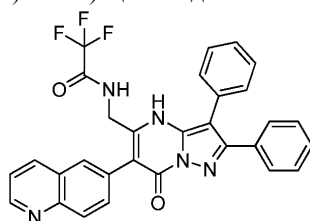


К раствору 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-амина (3 г, 14 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляли NaHMDS (14 мл, 1 ммоль/мл) при -78°C . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, а затем давали нагреться до -30°C в течение 30 мин. Медленно добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (2 г, 21 ммоль) и перемешивали смесь при -30°C в течение 20 мин. Реакционной смеси давали нагреться до к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=1:1), в результате чего получали целевой продукт 2,2,2-трифтор-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетамид (2 г, 46% выход).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,63-3,71 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 2H), 0,80-0,98 (m, 9H).

ЖХ-МС: m/z 311,2 (M+H) $^+$.

Этап В. Соединение 263. 2,2,2-трифтор-N-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)ацетамид.

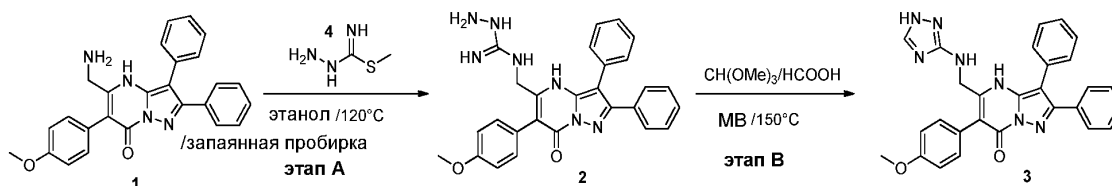


К раствору 2,2,2-трифтор-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетамида (200 мг, 0,65 ммоль) в NMP (N-метилпирролидон)(N-метилпирролидоне) (10 мл) добавляли t-BuOk (1 мл, 1 ммоль/мл в ТГФ). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (100 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением целевого продукта 2,2,2-трифтор-N-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)ацетамида.

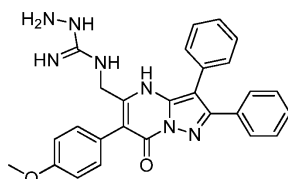
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,23 (s, 1H), 9,65 (br. s., 1H), 8,95 (br. s., 1H), 8,35 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,71 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J=7,9, 4,2$ Гц, 2H), 7,46 (br. s., 4H), 7,19-7,42 (m, 6H), 4,32 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 540,0 (M+H) $^+$.

Соединение 264.



Этап А. N-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)гидразинкарбоксимидамид.

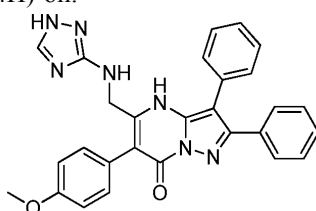


Смесь 5-(аминометил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 222, 200 мг, 0,47 ммоль) и метилгидразинкарбимидотиоата (100 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (20 мл) в запаянной пробирке нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт (170 мг, 75% выход).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,62 (br. s., 1H), 7,49-7,58 (m, 4H), 7,31-7,42 (m, 4H), 7,17-7,30 (m, 4H), 7,04-7,14 (m, 1H), 6,96 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,72 (br. s., 2H), 4,07 (br. s., 2H), 3,80 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 480,2 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 264. 5-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

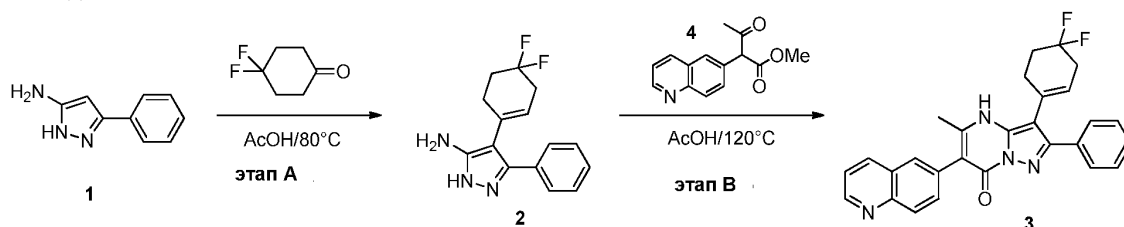


Раствор N-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)гидразинкарбоксимидамида (170 мг, 0,355 ммоль) в НСООН (5 мл) и триметоксиметана (5 мл) нагревали до 150°C в течение 4 ч. После поглощения реакционной смеси смесь концентрировали досуха. Остаток суспендировали в ДМСО (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин при 5°C, в результате чего получали целевой продукт 5-(((1H-1,2,4-триазол-3-ил)амино)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

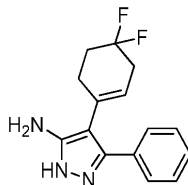
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 7,28-7,49 (m, 11H), 7,11-7,24 (m, J=8,6 Гц, 2H), 6,87-7,04 (m, J=8,6 Гц, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,74-3,86 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 490,0 (M+H)⁺.

Соединение 265.

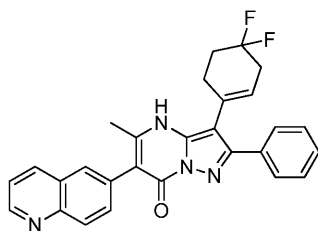


Этап А. 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амин.



Раствор 3-фенил-1H-пиразол-5-амина (1 г, 6,3 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанона (844 мг, 6,3 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап В. Соединение 265. 3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

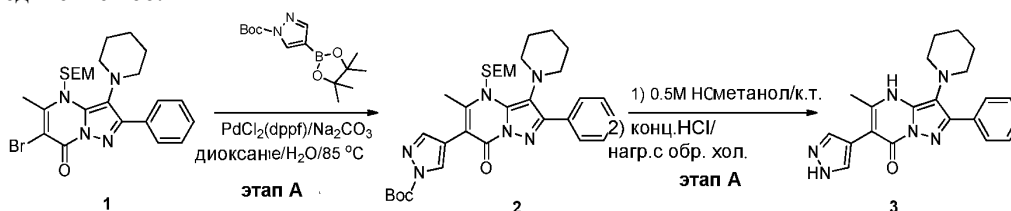


Смесь метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (200 мг, 0,82 ммоль) и 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (100 мг, неочищенного) в AcOH (10 мл) нагревали до 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., в результате чего получали целевой продукт.

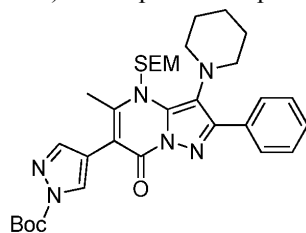
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,86 (s, 1H), 8,95 (dd, J=4,2, 1,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,67-7,81 (m, 3H), 7,58 (dd, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,38-7,52 (m, 3H), 5,78 (br. s., 1H), 2,78 (t, J=15,0 Гц, 2H), 2,37 (br. s., 2H), 2,31 (s, 3H), 2,11-2,23 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 469,8 (M+H)⁺.

Соединение 266.



Этап А. трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

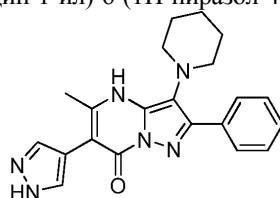


Суспензию

6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (синтезированной по схеме для соединения 305, 200 мг, 0,39 ммоль) и трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (341 мг, 1,16 ммоль), PdCl₂(dppf) (28 мг, 0,04 ммоль) и Na₂CO₃ (82 мг, 0,78 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10 мл/1 мл) перемешивали и нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (4/1), с получением целевого продукта (40 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 605,3 (M+H)⁺.

Этап В. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(1H-пиразол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

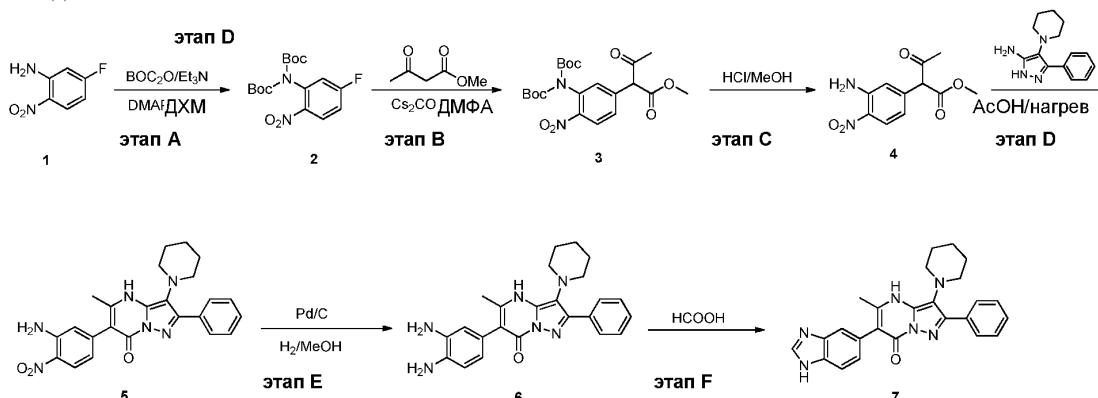


Смесь трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) и HCl в MeOH (0,5 моль, 10 мл, 5 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали до суха. Остаток растворяли в концентрированной хлороводородной кислоте (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 24 ч, в результате чего получали целевой продукт.

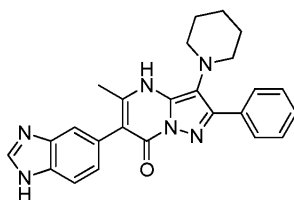
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,90 (br. s., 1H), 11,34 (br. s., 1H), 8,13 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,99-7,51 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 3,08 (br. s., 4H), 2,45 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 375,2 (M+H)⁺.

Соединение 267.



Этап F. Соединение 267. 6-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

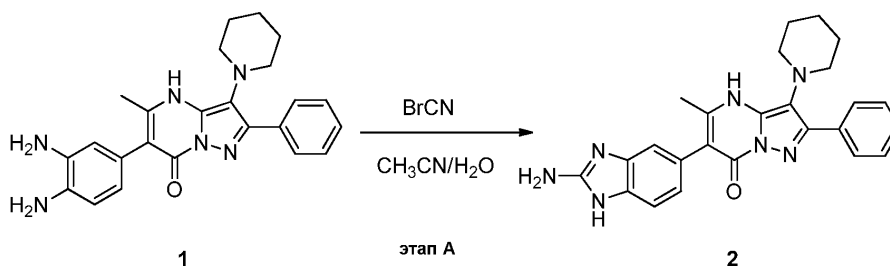


Смесь 6-(3,4-диаминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (синтезированного по схеме для соединения 255, 100 мг, 0,24 ммоль) в HCOOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и промывали вод. раствором NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт 6-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

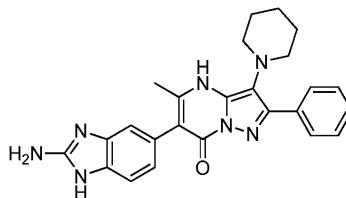
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,47 (br. s., 1H), 11,47 (br. s., 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08-8,17 (m, 2H), 7,57 (br. s., 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 3,11 (br. s., 4H), 2,26 (s, 3H), 1,67 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 425,3 (M+H)⁺.

Соединение 268.



Этап A. 6-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

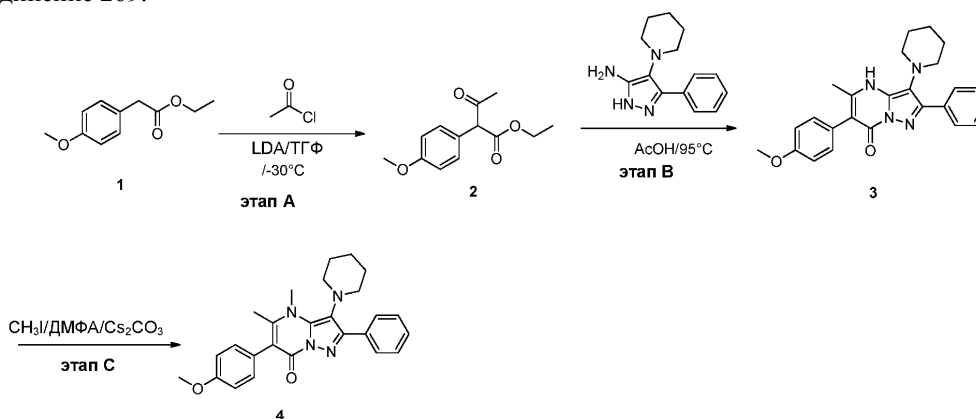


К раствору 6-(3,4-диаминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (100 мг, 0,24 ммоль) в CH₃CN (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли бромциан (28 мг, 0,256 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который промывали вод. раствором NaHCO₃ и фильтровали, в результате чего получали целевой продукт 6-(2-амино-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

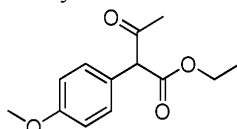
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 10,64 (br. s., 1H), 8,31-8,33 (d, 2H), 7,35-8,39 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 5,99 (br. s., 1H), 3,23 (br. s., 4H), 2,08 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,54 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 440,3 (M+H)⁺.

Соединение 269.

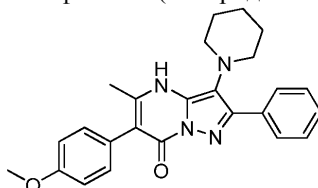


Этап А. Этил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору этил-2-(4-метоксифенил)ацетата (5 г, 25,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 20 мл, 30,84 ммоль) при $-30\sim-35^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали при $-30\sim-35^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (2,1 г, 27 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой этил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат в виде коричневого масла (5,2 г, 86% выход).

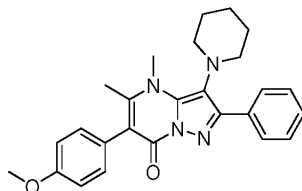
Этап В. 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь этил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (292 мг, 1,24 ммоль) и 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (300 мг, 1,24 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (210 мг, 41% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 415,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. Соединение 269. 6-(4-метоксифенил)-4,5-диметил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

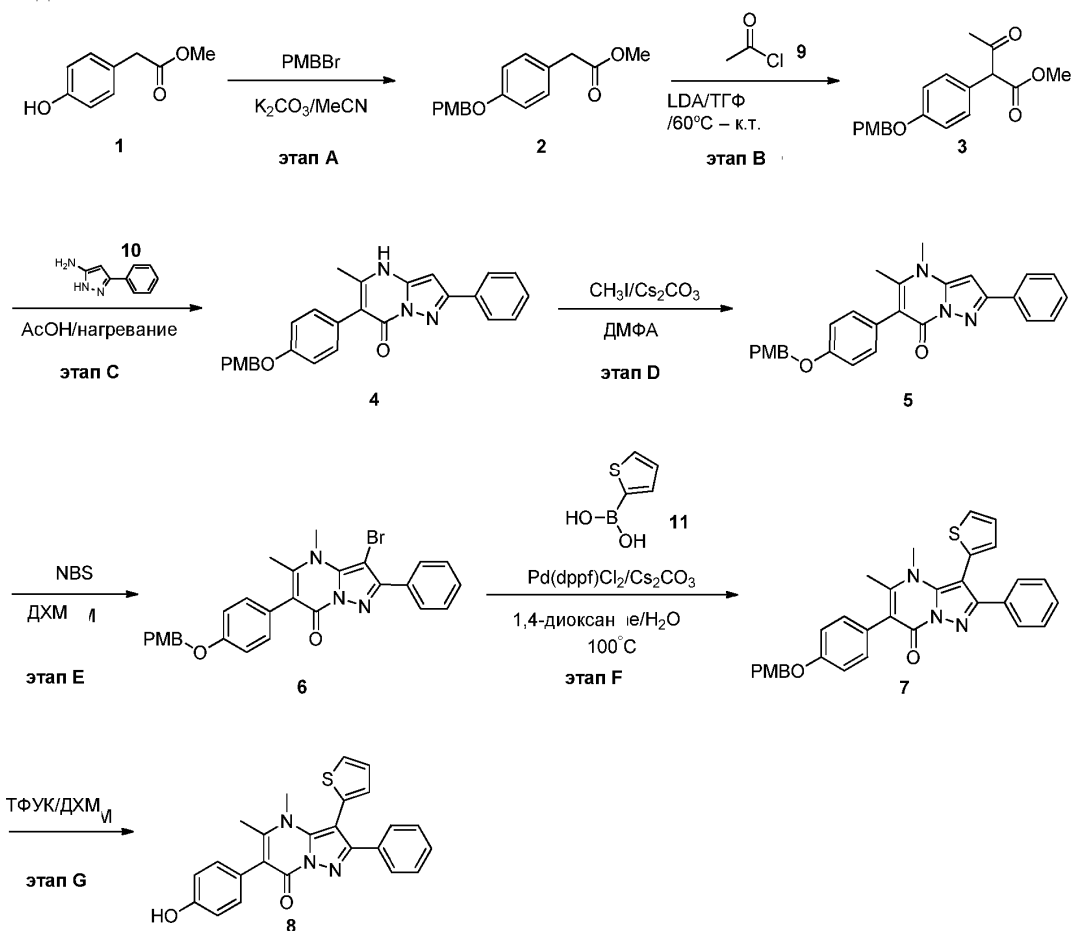


К смеси 6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (210 мг, 0,49 ммоль) и Cs_2CO_3 (320 мг, 0,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли MeI (103 мг, 0,735 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

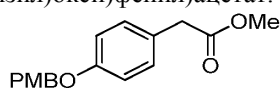
^1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d): δ 7,62 (br. s., 2H), 7,45 (d, $J=2,15$ Гц, 3H), 7,23 (m, $J=8,33$ Гц, 2H), 6,98 (m, $J=8,33$ Гц, 2H), 4,26 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,00 (d, $J=11,55$ Гц, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (br. s., 4H), 1,66 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 429,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 271.



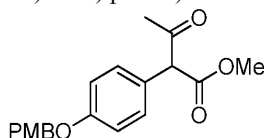
Этап А. Метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)ацетат.



К раствору метил-2-(4-гидроксифенил)ацетата (5,0 г, 30 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли K_2CO_3 (8,3 г, 60 ммоль) при к.т. в атмосфере N_2 . После перемешивания смеси при к.т. в течение 30 мин добавляли по каплям 1-(бромметил)-4-метоксибензол (7,2 г, 36 ммоль) и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. Смесь вливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток перекристаллизовывали из EtOH, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде белого твердого вещества (5,6 г, 65% выход).

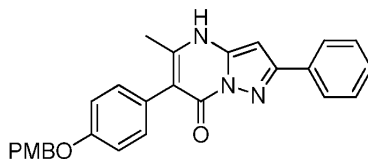
ЖХ-МС: m/z 287,1 ($M+H$)⁺.

Этап В. Метил-2-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-3-оксобутаноат.



К раствору промежуточного соединения 2 (4,6 г, 16 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 моль/л в ТГФ, 16 мл) при $-60^\circ C$. Смесь перемешивали при $-60^\circ C$ в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям ацетилхлорид (1,5 г, 19,2 ммоль). Смесь перемешивали при $-60^\circ C$ в течение 30 мин и при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и нейтрализовали насыщенным NH_4Cl . Органическую фазу отделяли и промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде желтого масла, которое использовали на следующем этапе без очистки (5,2 г, 99% выход).

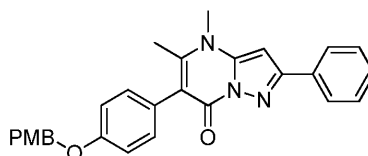
Этап С. 6-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Раствор промежуточного соединения 3 (5,3 г, 16 ммоль) и 3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (1,9 г, 12 ммоль) в АсОН (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4 (3,0 г, 43% выход).

ЖХ-МС: m/z 438,1 (M+H)⁺.

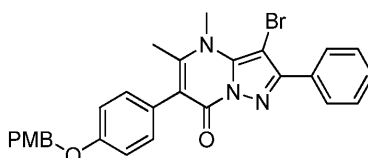
Этап D. 6-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-4,5-диметил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору промежуточного соединения 4 (3,0 г, 6,9 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (6,8 г, 20,7 ммоль) и йодометан (2,9 г, 20,7 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (200 мл). Белый осадок отфильтровывали, промывали водой (H₂O) (3×5 мл) этилацетатом (3×5 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5 в виде белого твердого вещества (2,8 г, 88% выход).

ЖХ-МС: m/z 452,1 (M+H)⁺.

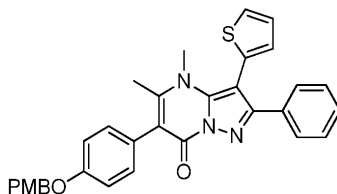
Этап E. 3-бром-6-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-4,5-диметил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси промежуточного соединения 5 (2,8 г, 6,1 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,2 г, 6,7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (200 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6 (3,1 г, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 530,1/532,1 (M+H)⁺.

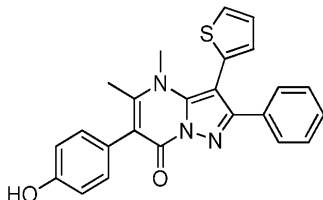
Этап F. 6-(4-((4-метоксибензил)окси)фенил)-4,5-диметил-2-фенил-3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию промежуточного соединения 6 (200 мг, 0,38 ммоль), тиофен-2-илбороновой кислоты (242 мг, 1,89 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (100 мг, 0,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (246 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли дихлорметаном (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали соединение 7 (70 мг, 35% выход).

ЖХ-МС: m/z 534,1 (M+H)⁺.

Этап G. 6-(4-гидроксифенил)-4,5-диметил-2-фенил-3-(тиофен-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

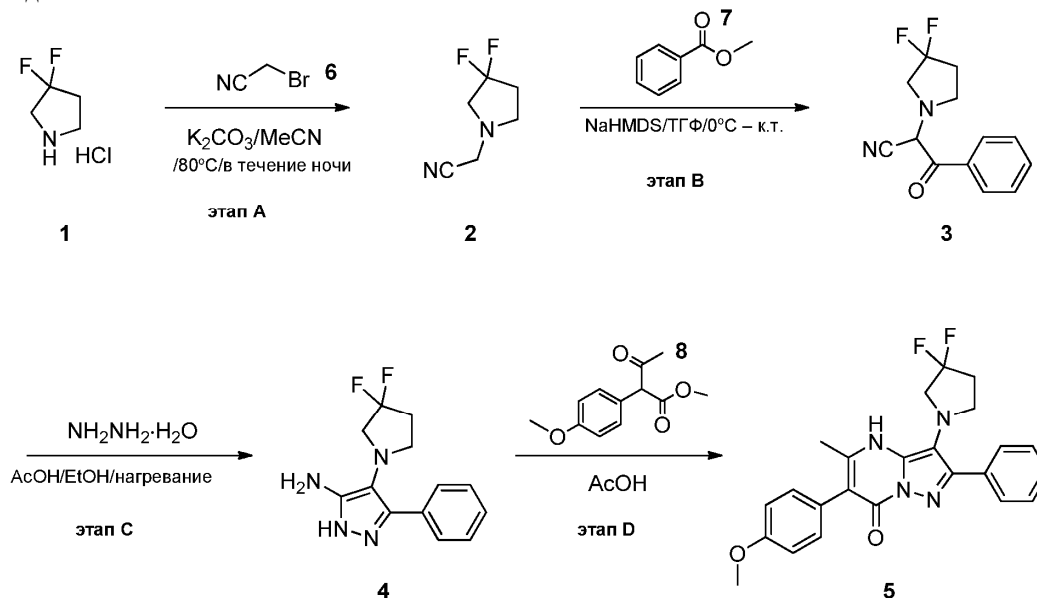


К раствору промежуточного соединения 7 (25 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ДХМ (5 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8.

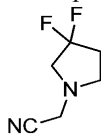
^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,54-7,63 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,08-7,15 (m, 2H), 6,90-7,05 (m, 2H), 6,72-6,81 (m, 2H), 3,54 (br. s., 3H), 2,24 (br. s., 3H).

ЖХ-МС: m/z 414,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 272.



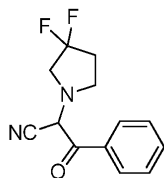
Этап А. 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)ацетонитрил.



Смесь 3,3-дифторпирролидина гидрохлорида (3,6 г, 24,8 ммоль), 2-бромацетонитрила (3,0 г, 24,8 ммоль) и K_2CO_3 (10,3 г, 74,4 ммоль) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 (2,9 г, 80% выход), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 147,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

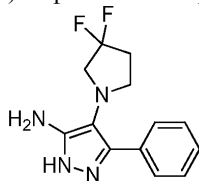
Этап В. 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-оксо-3-фенилпропаннитрил.



К смеси промежуточного соединения 2 (2,9 г, 20 ммоль) и метилбензоата (2,7 г, 20 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли NaHMDS (2 моль/л в ТГФ, 20 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и нейтрализовали насыщенным NH_4Cl . Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде белого твердого вещества (4,9 г, 97% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 251,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

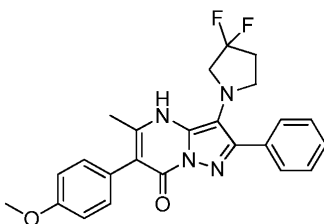
Этап С. 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Смесь промежуточного соединения 3 (4,9 г, 19,6 ммоль) и гидрата гидразина (1,5 г, 29,4 ммоль) в EtOH/AcOH (4/1,40 мл/10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4 в виде желтого твердого вещества (5,1 г, 98%), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 265,1 (M+H)⁺.

Этап D. 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

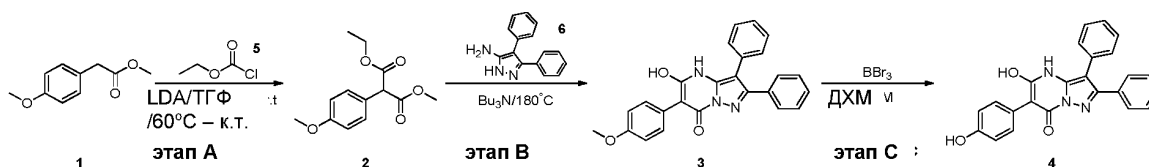


Смесь промежуточного соединения 4 (500 мг, 1,1 ммоль) и метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (359 мг, 1,6 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5.

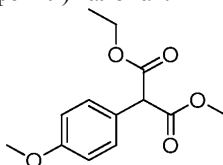
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,80 (br. s., 1H), 7,96-8,00 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,23 (d, J=8,6 Гц, 9H), 6,99 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (t, J=12,8 Гц, 2H), 3,42 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,43-2,56 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 437,7 (M+H)⁺.

Соединение 273.



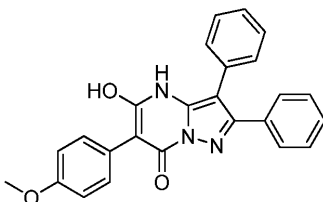
Этап А. 1-этил-3-метил-2-(4-метоксифенил)малонат.



К раствору метил-2-(4-метоксифенил)ацетата (5,0 г, 27,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 моль/л в ТГФ, 16,6 мл) при -60°C. Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям добавляли этилхлорформиат (3,6 г, 33,2 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде бесцветного масла (3,0 г, 43% выход).

ЖХ-МС: m/z 253,1 (M+H)⁺.

Этап В. 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

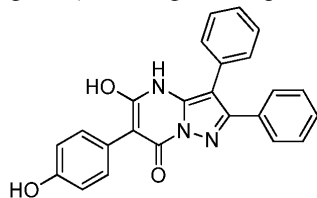


Смесь промежуточного соединения 2 (1,0 г, 4,0 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (933 мг, 4,0 ммоль) в трибутиламине (10 мл) перемешивали при 185°C в течение 1 ч, а затем охлаждали до к.т. Осадок собирали фильтрацией, промывали метанолом (MeOH) (3×10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде белого твердого вещества (1,1 г, 67% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,57 (br. s, 1H), 7,26-7,49 (m, 12H), 6,90-6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 410,1 (M+H)⁺.

Этап С. 5-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

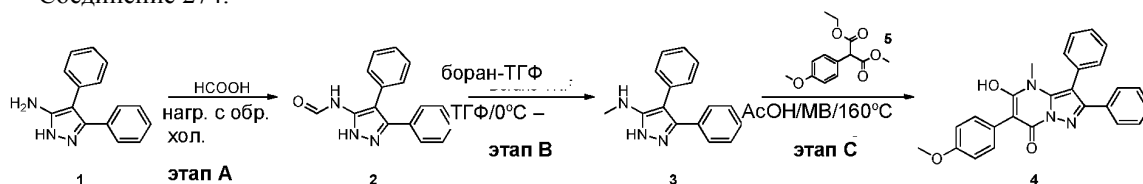


К раствору промежуточного соединения 3 (80 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли трибромид бора (0,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) при 0°C и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевое соединение 4.

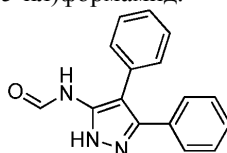
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,66 (br. s., 1H), 8,93 (br. s., 1H), 7,39 - 7,50 (m, 4H), 7,17 - 7,36 (m, 8H), 6,62 (d, J=8,6 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 396,1 (M+H)⁺.

Соединение 274.



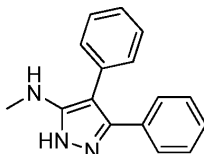
Этап А. N-(3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-ил)формамид.



Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (5,0 г, 21,3 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в этилацетате (50 мл), промывали 10% водным раствором NaHCO₃, водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат 1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде светлого желтого твердого вещества (4,0 г, 72% выход).

ЖХ-МС: m/z 264,1 (M+H)⁺.

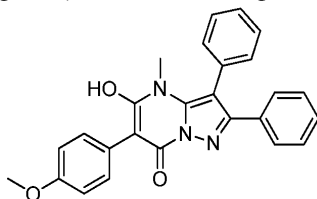
Этап В. N-метил-3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин.



К раствору промежуточного соединения 2 (4,0 г, 15,2 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли боран-ТГФ (1 моль/л в ТГФ, 15,2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию гасили, осторожно добавляя MeOH, и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде белого твердого вещества (2,1 г, 56%).

ЖХ-МС: m/z 250,1 (M+H)⁺.

Этап С. 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



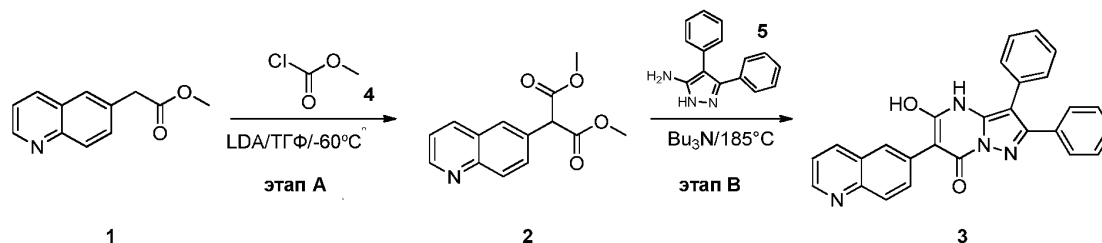
Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,8 ммоль) и 1-этил-3-метил-2-(4-метоксифенил)малоната (200 мг, 0,8 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 160°C (нагревание микро-

волновым излучением) в течение 1 ч и охлаждали до к.т., в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4.

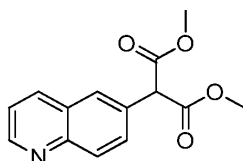
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 7,33-7,49 (m, 9H), 7,22-7,33 (m, 3H), 6,94 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 424,7 ($M+H$) $^+$.

Соединение 275.



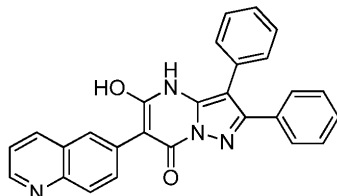
Этап А. диметил-2-(хинолин-6-ил)малонат.



К раствору метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (2,0 г, 9,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 моль/л в ТГФ, 7,4 мл) при -60°C . Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям метилхлорформат (1,0 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH_4Cl . Органическую фазу отделяли и промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде бесцветного масла (1,0 г, 39% выход).

ЖХ-МС: m/z 260,0 ($M+H$) $^+$.

Этап В. 5-гидрокси-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

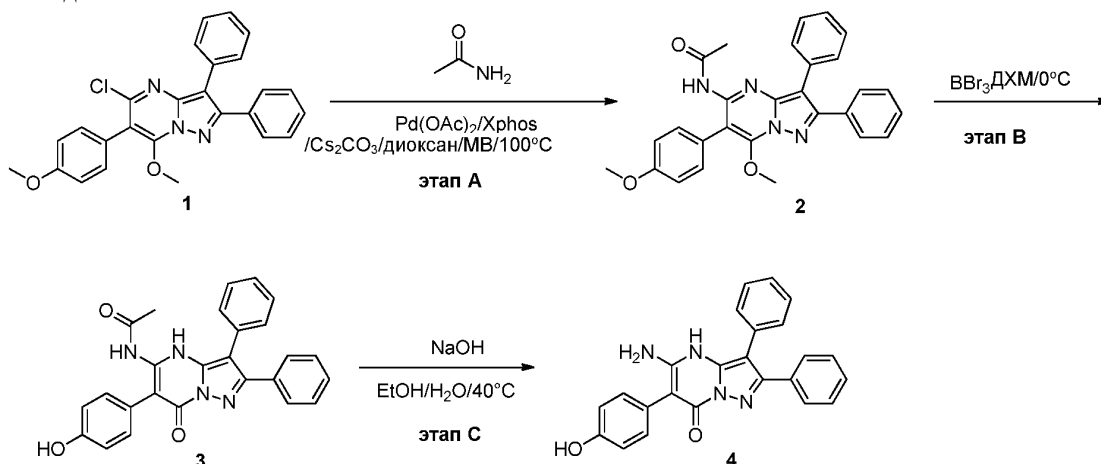


Смесь промежуточного соединения 2 (260 мг, 1,0 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (212 мг, 0,9 ммоль) в трибутиламине (10 мл) перемешивали при 185°C в течение 1 ч и охлаждали до к.т. Осадок собирали фильтрацией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3.

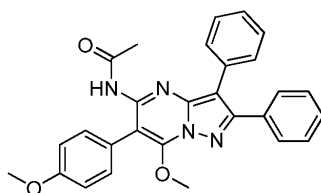
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 9,95 (br. s., 1H), 8,75 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H), 8,26 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,19-7,37 (m, 8H).

ЖХ-МС: m/z 431,1 ($M+H$) $^+$.

Соединение 276.



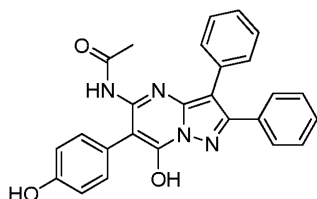
Этап А. N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.



Проводили реакцию суспензии 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (синтезированного по схеме для соединения 101, 400 мг, 0,91 ммоль), ацетамида (230 мг, 1,81 ммоль), Pd(OAc)₂ (40,5 мг, 0,18 ммоль), Xantphos (158 мг, 0,27 ммоль) и Cs₂CO₃ (650 мг, 1,99 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) в микроволновом реакторе при 100°C в течение 45 мин в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования ДХМ/МеОН (40/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (100 мг, 23% выход).

ЖХ-МС: m/z 464,2 (M+H)⁺.

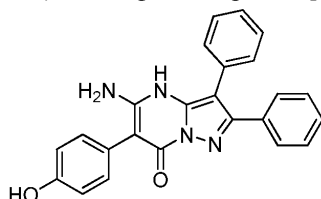
Этап В. N-(7-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.



К раствору N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамида (70 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) осторожно добавляли ВВг₃ (1,0 М в ДХМ, 0,5 мл, 5 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 h. Реакцию гасили, осторожно добавляя ледяную воду при 0°C. Осажденные твердые вещества фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (50 мг, 75% выход).

ЖХ-МС: m/z 437,2 (M+H)⁺.

Этап С. 5-амино-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

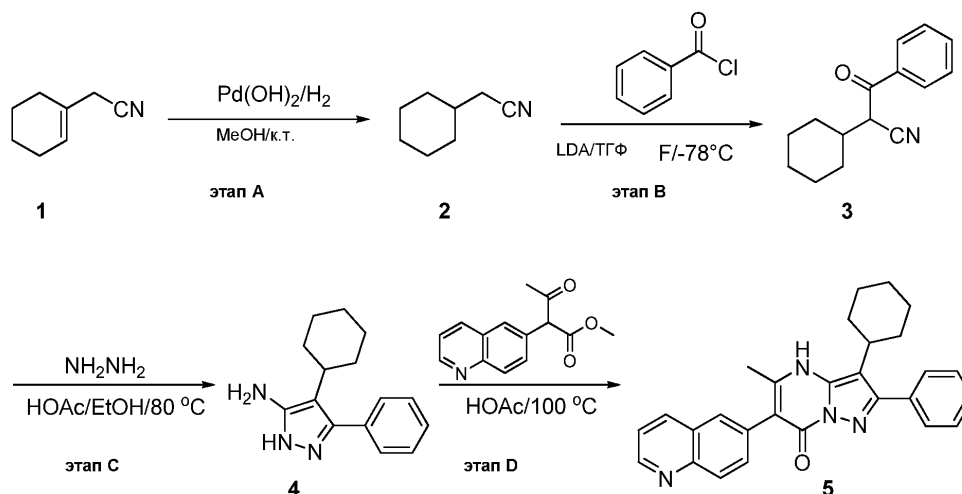


N-(7-гидрокси-6-(4-гидроксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид (50 мг, 0,11 ммоль) и NaOH (17,8 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 40°C в течение 14 ч. Затем смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

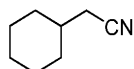
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 9,20 (br. s., 1H), 7,53 (d, J=6,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J=6,8 Гц, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,20 (t, J=7,6 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4,71 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 395,6 (M+H)⁺.

Соединение 277.



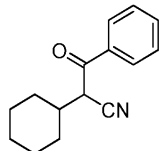
Этап А. 2-циклогексилацетонитрил.



Смесь 2-циклогексенацетонитрила (2,0 г, 16,5 ммоль) и Pd(OH)₂/C (200 мг, 10%) в MeOH (100 мл) перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение 10 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (1,8 г, 90% выход).

ЖХ-МС: m/z 124,2 (M+H)⁺.

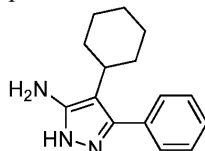
Этап В. 2-циклогексил-3-оксо-3-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-циклогексенацетонитрила (1,8 г, 14,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в ТГФ, 8,8 мл, 17,5 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, добавляли по каплям бензоилхлорид (0,17 мл, 2,33 ммоль). Затем смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 10 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный вод. NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (2,9 г, 88% выход).

ЖХ-МС: m/z 228,2 (M+H)⁺.

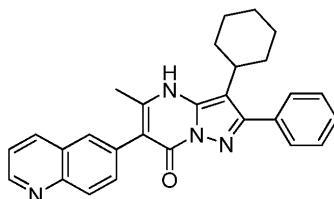
Этап С. 4-циклогексил-3-фенил-1H-пиразол-5-амин.



Раствор 2-циклогексил-3-оксо-3-фенилпропаннитрила (2,9 г, 12,8 ммоль) и гидрата гидразина (1,9 г, 38,6 ммоль) в EtOH/AcOH (30 мл/6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром Et₂O и сушили, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (2,9 г, 96% выход).

ЖХ-МС: m/z 242,1 (M+H)⁺.

Этап F. 3-циклогексил-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

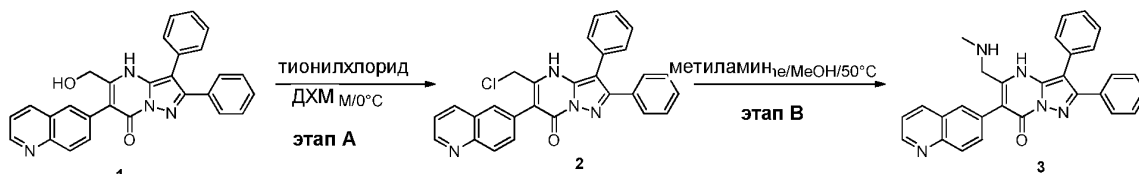


Смесь 4-циклогексил-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (230 мг, 0,96 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (300 мг, 1,24 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После удаления AcOH добавляли 10% NaHCO₃. Осадок фильтровали, промывали метанолом (MeOH) и сушили, в результате чего получали целевой продукт.

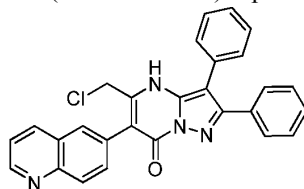
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,56 (br. s., 1H), 8,94 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=1,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,58-7,40 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,81-1,60 (m, 8H), 1,30-1,23 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 435,2 (M+H)⁺.

Соединение 278.



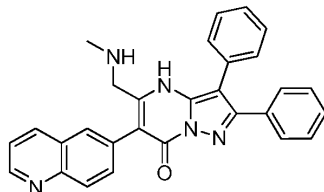
Этап А. 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



К суспензии 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 319, 500 мг, 1,126 ммоль) в ДХМ (3 мл), охлажденной в ванне со смесью лед-вода) добавляли SOCl_2 (670 мг, 5,631 ммоль) по каплям. Затем полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH=20:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (300 мг).

ЖХ-МС: m/z 463,1 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 278. 5-((метиламино)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

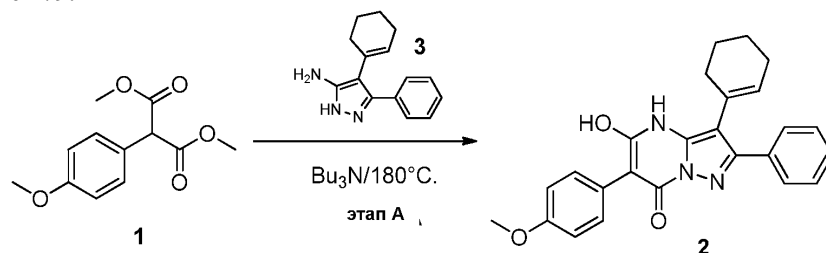


Раствор 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (150 мг, 0,324 ммоль) в метиламине (2,0 М в MeOH, 5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

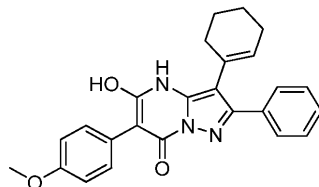
¹H-ЯМР (400 МГц, ТФУК): δ 9,26-9,48 (m, 2H), 8,57-8,76 (m, 2H), 8,42 (d, J=8,60 Гц, 1H), 8,35 (dd, J=8,33, 5,64 Гц, 1H), 7,64-7,81 (m, 6H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,51 (d, J=7,25 Гц, 2H), 4,80 (br. s., 2H), 2,95 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 458,1 (M+H)⁺.

Соединение 279.



Этап А. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

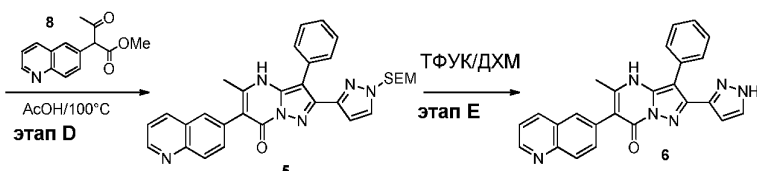
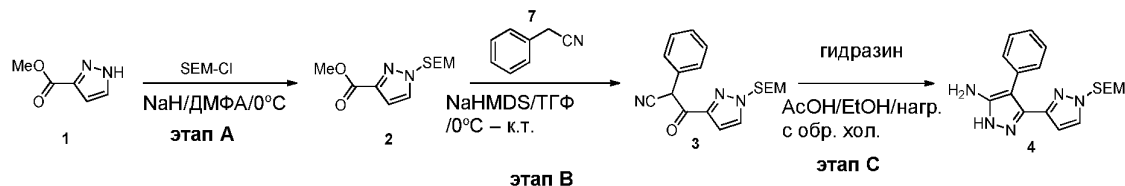


Суспензию 4-циклогексенил-3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,84 ммоль) и диметил-2-(4-метоксифенил)малоната (240 мг, 1,00 ммоль) в трибутиламина (5 мл) нагревали до 180°C в течение 1 ч в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т. и перемешивали с петролевым эфиром, в результате чего получали целевой продукт.

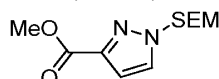
¹H-ЯМР (DMCO- d_6): δ 12,05 (br. s., 1H), 7,56-6,50 (m, 9H), 5,67 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,09 (br. s., 2H), 1,91 (br. s., 2H), 1,58 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 414,0 (M+H)⁺.

Соединение 280.



Этап А. Метил 1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-карбоксилат.

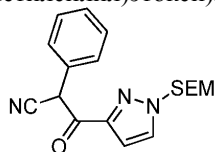


К раствору метил 1H-пиразол-3-карбоксилата (1 г, 7,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли гидрид натрия (380 мг, 60% дисперсию в минеральном масле, 9,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (1,6 г, 9,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде белого твердого вещества (1,1 г, 54% выход).

¹H-ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,55 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,91 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,86 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0,90 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0,04 (s, 9H).

ЖХ-МС: m/z 257,1 (M+H)⁺.

Этап В. 3-оксо-2-фенил-3-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаннитрил.

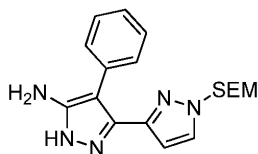


К смеси промежуточного соединения 2 (600 мг, 2,3 ммоль) и 2-фенилацетонитрила (330 мг, 2,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaHMDS (2,0 моль/л в ТГФ, 1,4 мл) по каплям при 0°C. Смесь выдерживали при 0°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 3 в виде светлого желтого твердого вещества (200 мг, 25% выход).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,41 (br. s., 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (t, J=7,8 Гц, 2H), 7,30 (t, J=7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,45 (t, J=8,0 Гц, 2H), 0,81 (t, J=8,0 Гц, 2H), -0,10 (s, 9H).

ЖХ-МС: m/z 342,1 (M+H)⁺.

Этап С. 4-фенил-1'-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H,1'H-[3,3'-бипиразол]-5-амин.

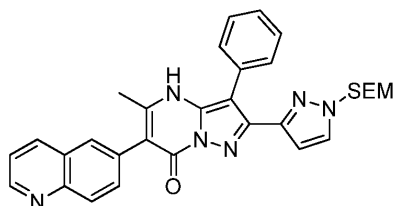


Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,6 ммоль) и гидрата гидразина (59 мг, 1,2 ммоль) в EtOH/AcOH (5/1, 10 мл/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 4 в виде желтого твердого вещества (200 мг, 96% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 356,1 (M+H)⁺.

Этап D. 5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)-2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-

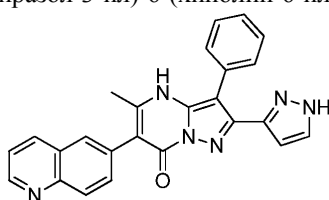
ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь промежуточного соединения 4 (200 мг, 0,56 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата 8 (205 мг, 0,85 ммоль) в АсОН (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 5 в виде желтого твердого вещества (200 мг, 65% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 549,2 (M+H)⁺.

Этап Е. 5-метил-3-фенил-2-(1Н-пиразол-3-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

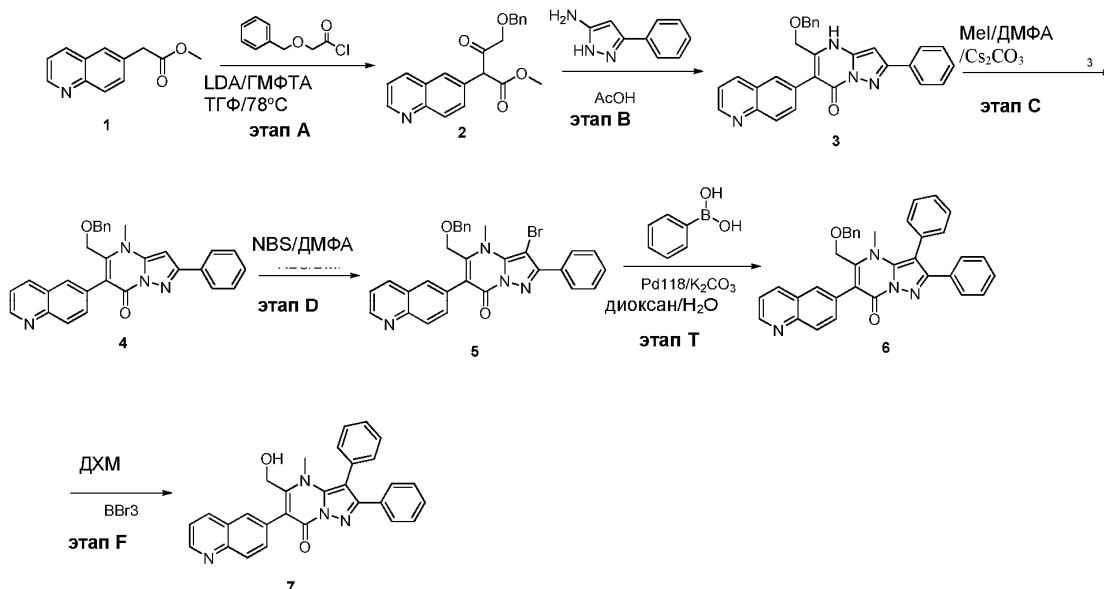


К раствору промежуточного соединения 5 (200 мг, 0,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, а затем растворяли в ДХМ (10 мл), промывали 10%-ным NaHCO₃ и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 6.

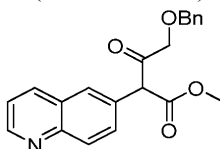
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,84 (br. s., 1H), 8,91 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 8,05 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,63 (m, 6H), 7,36 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,18 (br. s., 1H), 2,22 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 419,0 (M+H)⁺.

Соединение 281.



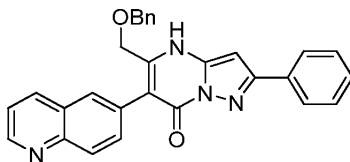
Этап А. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат.



К смеси метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (40,2 г, 0,2 моль) и ГМФТА (7,2 г, 0,02 моль) в ТГФ добав-

ляли LDA (диизопропиламид лития) (2 М в ТГФ; 100 мл, 0,2 моль) в течение 20 мин при -78°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C , добавляли по каплям через воронку 2-(бензилокси)ацетилхлорид (36,8 г, 0,2 моль). Смесь нагревали до к.т. в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным NaCl (50 мл), сушили при помощи Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc =20/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (38 г, 58%) в виде коричневого масла.

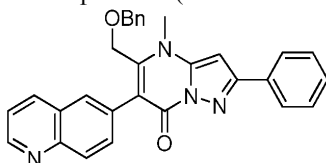
Этап В. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат.



Метил 4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат (1,2 г, 3,4 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амин (545 мг, 3,4 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат (1,05 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 459,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

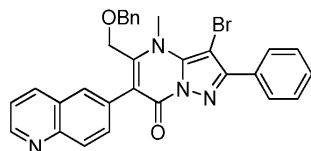
Этап С. 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



К смеси метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (900 мг, 1,97 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,38 г, 4,25 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли MeI (416 мг, 2,95 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (100 мл) и фильтровали. Остаток на фильтре промывали метанолом (MeOH), в результате чего получали 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (900 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 473,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

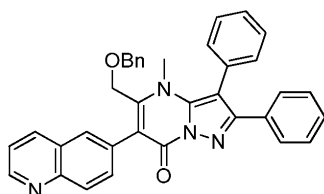
Этап D. 5-(бензилоксиметил)-3-бром-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



К раствору 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (900 мг, 1,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли БСИ (374 мг, 2,1 ммоль). Затем реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь вливали в воду (50 мл) и фильтровали, в результате чего получали 5-(бензилоксиметил)-3-бром-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (900 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 551,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

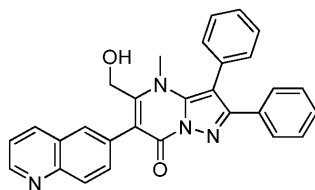
Этап E. 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 5-(бензилоксиметил)-3-бром-4-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (800 мг, 1,45 ммоль), фенолбороновой кислоты (230 мг, 1,89 ммоль), Pd_{118} (188 мг, 0,29 ммоль) и K_2CO_3 (496 мг, 3,64 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и H_2O (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Затем реакцию смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (700 мг, 88% выход).

ЖХ-МС: m/z 549,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап F. Соединение 281. 5-(гидроксиметил)-4-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

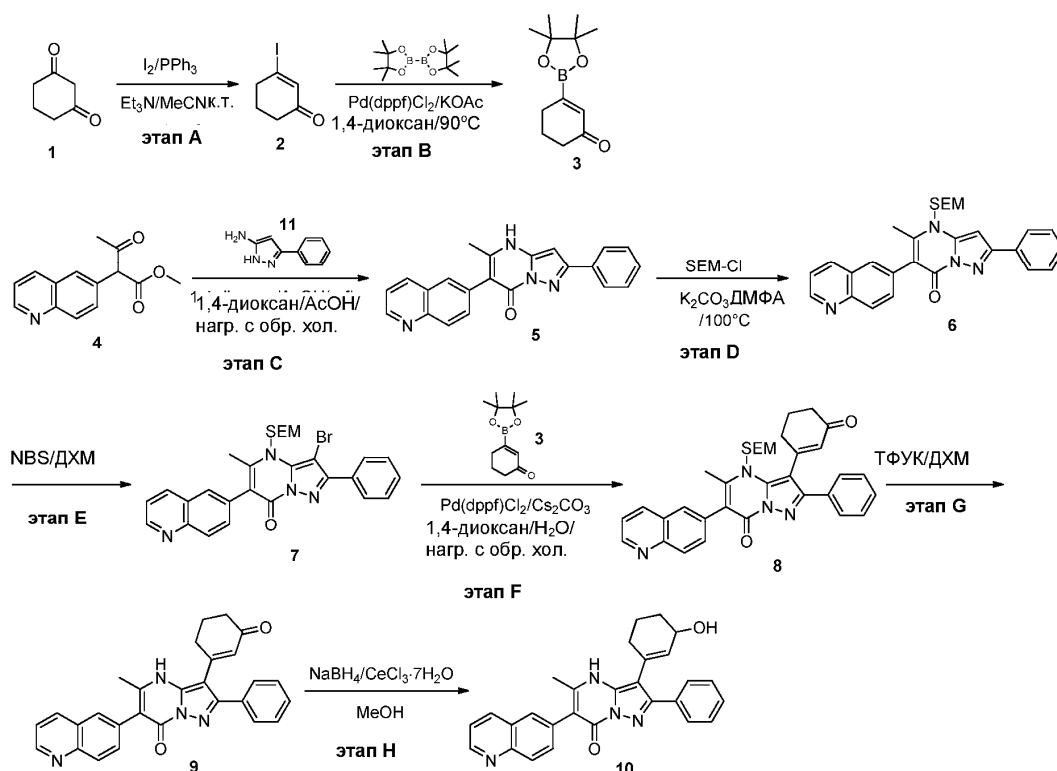


К раствору 5-(бензилоксиметил)-4-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (700 мг, 1,28 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли по каплям BBr_3 (1M в ДХМ, 2,56 мл, 2,56 ммоль) при 0°C . После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали, осторожно добавляя смесь льда с водой, и экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

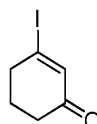
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,97 (br. s., 1H), 8,42 (d, $J=7,79$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J=8,87$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,88$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J=8,60, 1,88$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=8,33, 4,03$ Гц, 1H), 7,48 (s, 5H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,25-7,33 (m, 3H), 4,37 (br. s., 2H), 3,49 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 459,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 282.



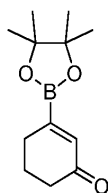
Этап A. 3-йодоциклогекс-2-енон.



Смесь PPh_3 (25 г, 96,5 ммоль) и I_2 (24 г, 94,8 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем добавляли Et_3N (14,4 мл, 98,3 ммоль) и циклогексан-1,3-дион (10,0 г, 86,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде желтого твердого вещества (4,0 г, 21% выход).

ЖХ-МС: m/z 222,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

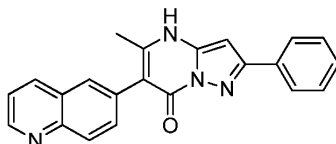
Этап B. 3-(4,4,5,5-третрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-енон.



Суспензию промежуточного соединения 2 (2,0 г, 9 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (4,6 г, 18 ммоль), KOAc (2,7 г, 27 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,6 г, 0,9 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде желтого твердого вещества (1,0 г, 50% выход).

ЖХ-МС: m/z 223,1 (M+H)⁺.

Этап С. 5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

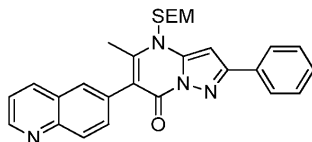


Суспензию метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (2,0 г, 8,2 ммоль) и 3-фенил-1H-пиразол-5-амина (1,0 г, 6,3 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч в защитной атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 7. Осадок собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5 в виде белого твердого вещества (600 мг, 27% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,56 (br. s., 1H), 8,94 (dd, J=4,25, 1,61 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,63 Гц, 1H), 7,99-8,10 (m, 3H), 7,96 (d, J=1,76 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,66, 1,91 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,36, 4,25 Гц, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,26 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 353,1 (M+H)⁺.

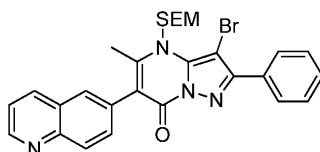
Этап D. 5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



К раствору промежуточного соединения 5 (500 мг, 1,42 ммоль) и K₂CO₃ (393 мг, 2,84 ммоль) в ДМФА (15 мл) при температуре окружающей среды по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (473 мг, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды и нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3×20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем, используя для элюирования ДХМ/MeOH (от 30/1 до 10/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6 в виде белого твердого вещества (350 мг, 51% выход).

ЖХ-МС: m/z 483,1 (M+H)⁺.

Этап E. 3-бром-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

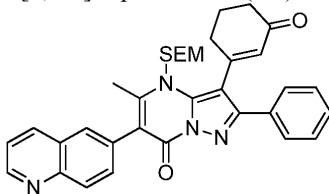


К раствору промежуточного соединения 6 (350 мг, 0,725 ммоль) в ДХМ (5 мл) при температуре окружающей среды добавляли N-бромсукцинимид (163 мг, 0,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды, промывали водой и экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7 в виде желтого твердого вещества (250 мг, 61% выход).

ЖХ-МС: m/z 561,1 (M+H)⁺.

Этап F. 5-метил-3-(3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)-4-((2-

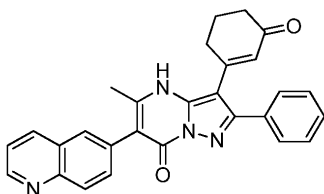
(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию промежуточного соединения 7 (600 мг, 1,1 ммоль), 3-(4,4,5,5-третраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-2-енона (800 мг, 3,6 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,1 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,3 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/Н₂О (30 мл/5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит, фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Экстракты промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН=20/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8 в виде желтого твердого вещества (300 мг, 49% выход).

ЖХ-МС: m/z 577,2 (M+H)⁺.

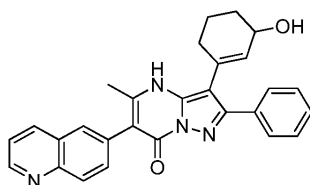
Этап Г. 3-(3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору промежуточного соединения 8 (100 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке соединения 9 в виде оранжевого твердого вещества (30 мг, 39% выход).

ЖХ-МС: m/z 447,1 (M+H)⁺.

Этап Н. 3-(3-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

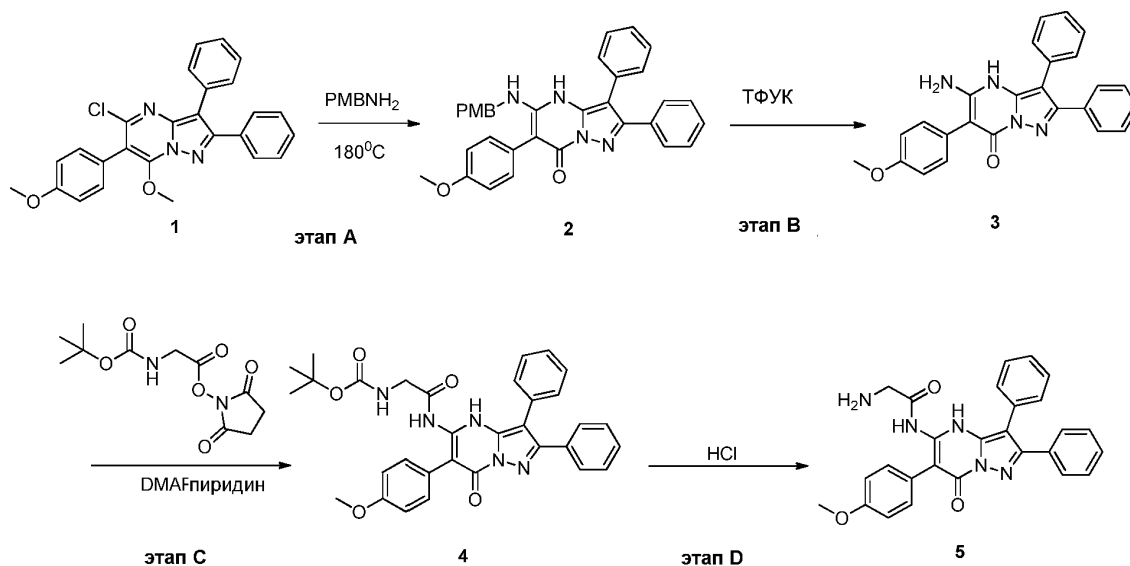


К раствору промежуточного соединения 9 (30 мг, 0,07 ммоль) и гептагидрата церия (III) (43 мг, 0,1 ммоль) в МеОН (3 мл) добавляли борогидрид натрия (5 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и нейтрализовали водой (Н₂О) (0,5 мл). Смесь выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 10.

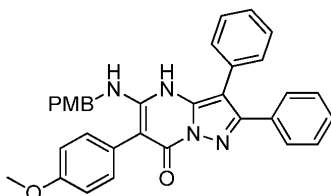
¹Н-ЯМР (МЕТАНОЛ-d): δ 8,83 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,95 (br. s., 1H), 7,81 (br. s., 3H), 7,55 (dd, J=8,2, 4,4 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,4 Гц, 2H), 5,97 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 1H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 449,1 (M+H)⁺.

Соединение 283.



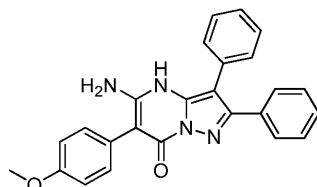
Этап А. 5-((4-метоксибензил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (синтезированного по схеме для соединения 101, 300 мг, 0,7 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (3 мл) перемешивали при 180°C в течение 40 мин в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали и сразу очищали при помощи колонки с обращенными фазами (MeOH/H₂O=0~50% 30 мин, 50~50% 30 мин, 50~100% 30 мин), в результате чего получали неочищенный продукт (600 мг), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 529,2 (M+H)⁺.

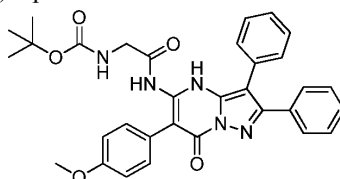
Этап В. 5-амино-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Раствор 5-((4-метоксибензил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло [1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (600 мг, 1,07 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, подщелачивали водным раствором Na₂CO₃ до pH 8 и экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали при помощи колонки с обращенными фазами (MeOH/H₂O=0~100% 50 мин), в результате чего получали целевой продукт 5-амино-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (480 мг, чистота 80%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 409,2 (M+H)⁺.

Этап С. трет-бутил (2-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат.

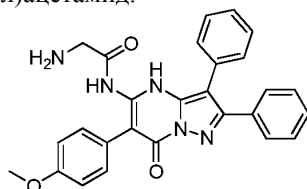


К раствору 5-амино-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг,

0,245 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)ацетат (333 мг, 1,22 ммоль) и DMAP (диметиламинопиридин) (кат.). Смесь перемешивали при 120°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 45 мин. Смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток отделяли между HCl (1 М, 10 мл) и ДХМ (30 мл). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=50/1), в результате чего получали целевой продукт трет-бутил (2-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (20 мг, 14,5% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 565,2 (M+H)⁺.

Этап D. Соединение 283. 2-амино-N-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.

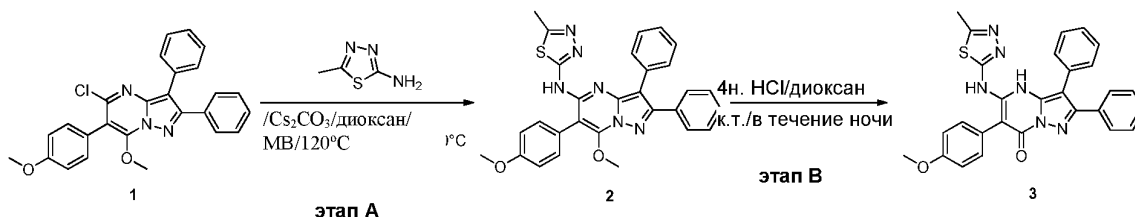


Раствор трет-бутил-(2-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (20 мг, 0,035 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане перемешивали к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали 2-амино-N-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетамид.

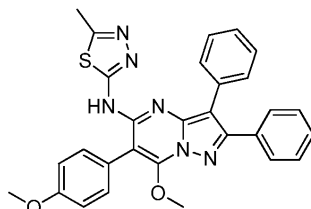
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,61-7,42 (m, 5H), 7,42-7,25 (m, 9H), 7,00 (d, J=8,3 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 466,0 (M+H)⁺.

Соединение 285.



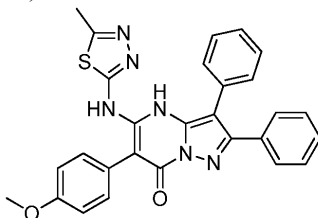
Этап А. N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Смесь промежуточного соединения 1 (синтезированного по схеме для соединения 101, 200 мг, 0,45 ммоль), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (102 мг, 0,9 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,045 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (52 мг, 0,09 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (293 мг, 0,9 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде желтого твердого вещества (200 мг, 85% выход).

ЖХ-МС: m/z 520,7 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 285. 6-(4-метоксифенил)-5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

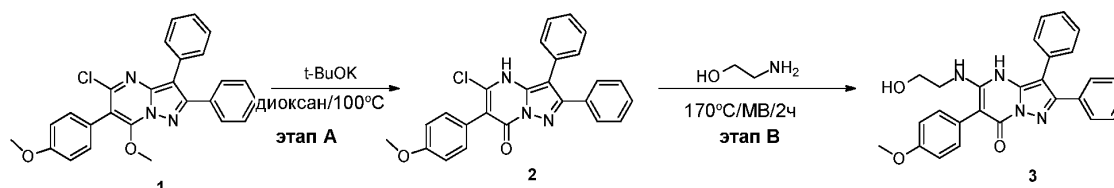


Раствор N-(7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (180 мг, 0,346 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3.

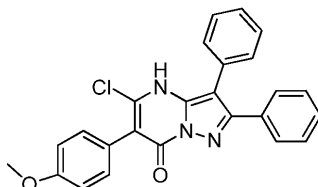
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,53 (br. s., 3H), 7,49-7,37 (m, 7H), 7,32 (d, $J=8,3$ Гц, 3H), 7,06 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (br. s., 3H).

ЖХ-МС: m/z 507,2 ($M+H$) $^+$.

Соединение 286.



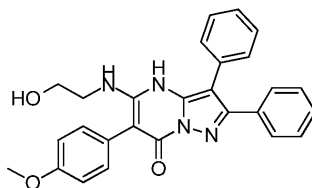
Этап А. 5-хлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (синтезированного по схеме для соединения 101, 200 мг, 0,45 ммоль), *t*-бутоксид калия (50 мг, 0,45 ммоль) в диоксане перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (200 мг), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 428,1 ($M+H$) $^+$.

Этап В. Соединение 286. 5-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

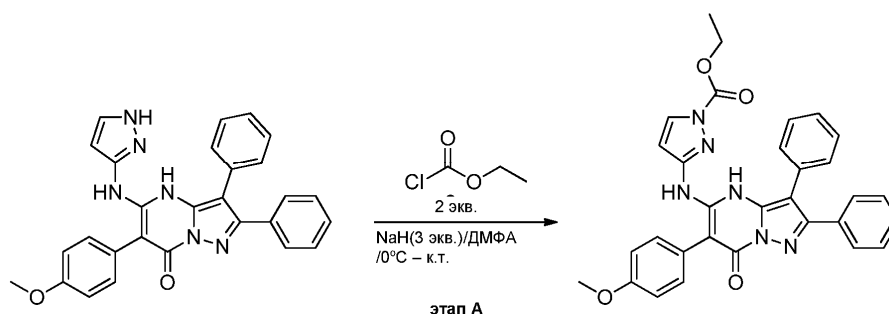


Смесь 5-хлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,23 ммоль) и 2-аминоэтанола (3 мл) перемешивали при 170°C в течение 4 ч под воздействием микроволнового излучения в запаянной пробирке, в результате чего получали 5-((2-гидроксиэтил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

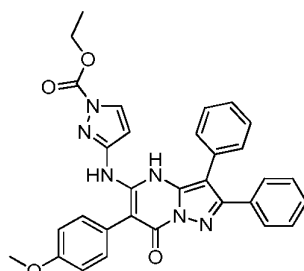
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,28 (br. s., 5H), 7,22 (d, $J=7,25$ Гц, 5H), 7,06-7,17 (m, 3H), 6,96 (d, $J=7,79$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (br. s., 2H), 3,43 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 453,2 ($M+H$) $^+$.

Соединение 287.



Этап А. Этил-3-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)амино)-1H-пирозол-1-карбоксилат.



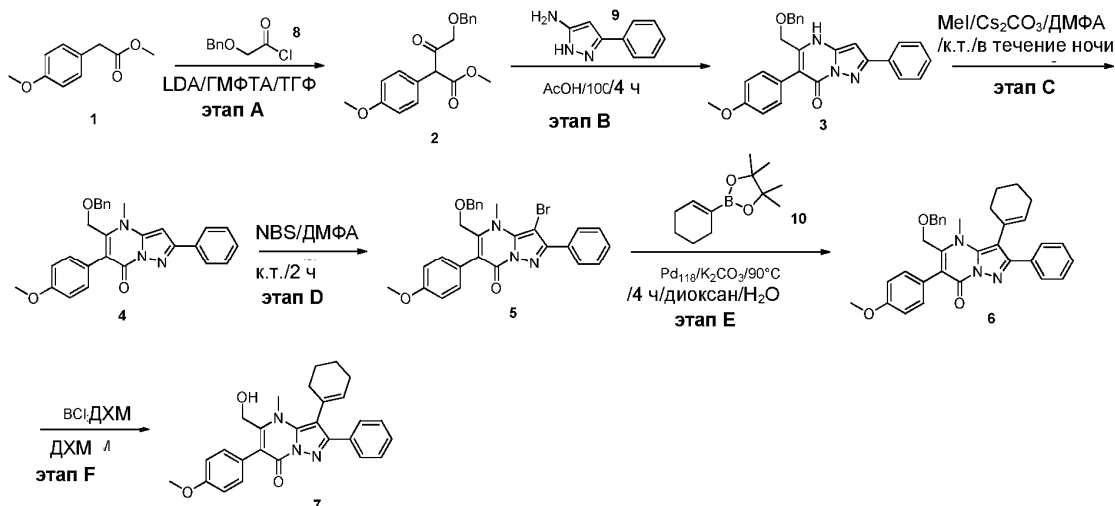
К раствору 5-((1H-пирозол-3-ил)амино)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-

а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 182, 50 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (13 мг, 60%-ную дисперсию в минеральном масле, 0,3 ммоль) при 0°C. После перемешивания смеси при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям этилхлорформиат (24 мг, 0,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл), объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт.

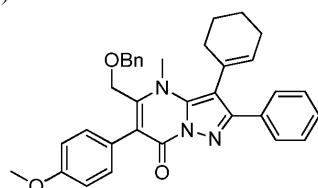
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆ и ТФУК-d): δ 8,22 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,34-7,41 (m, 6H), 7,31 (d, J=8,6 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,36-6,45 (m, 1H), 4,35 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,26 (t, J=7,0 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 547,1 (M+H)⁺.

Соединение 288.



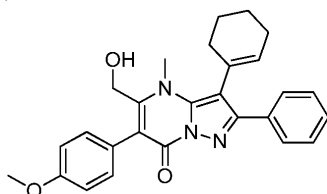
Этап Е. 5-((бензилокси)метил)-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию промежуточного соединения 5 (200 мг, 0,4 ммоль, синтезированного по схеме соединения 249), 2-(циклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (94 мг, 0,5 ммоль, 1,2 экв.), Pd₁₁₈ (48 мг, 0,07 ммоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (103 мг, 0,7 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 2:1~1:2), в результате чего получали промежуточное соединение 6 (39 мг, 20% выход).

ЖХ-МС: m/z 532,0 (M+H)⁺.

Этап F. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-4-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

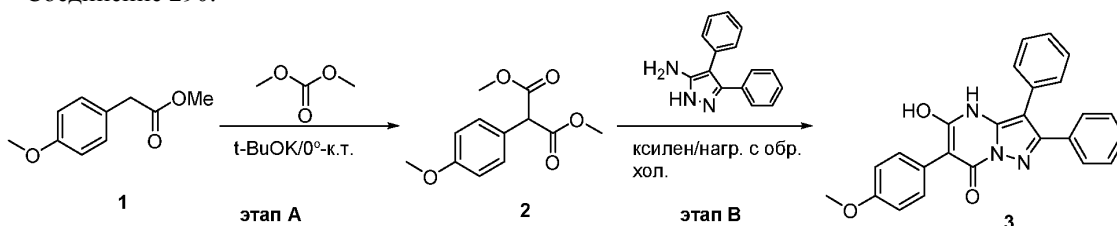


К раствору промежуточного соединения 6 (29 мг, 0,05 ммоль) в сухом ДХМ (3 мл) добавляли по каплям VCl₃ (1 моль/л в ДХМ, 0,5 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали смесью льда с водой (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7.

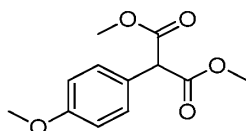
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,82 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,39-7,50 (m, 3H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,00 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,92 (br. s., 1H), 5,69 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,36 (d, J=4,6 Гц, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,20 (br. s., 2H), 2,12 (br. s., 2H), 1,66 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 442,2 (M+H)⁺.

Соединение 290.



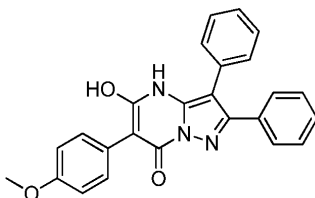
Этап А. Диметил-2-(4-метоксифенил)малонат.



К раствору *t*-BuOK (7,4 г, 0,066 моль) в диметилкарбонате (60 мл) добавляли по каплям метил-2-(4-метоксифенил)ацетат (6 г, 0,033 моль) при 0°C. После добавления смесь давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Суспензию разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюента: EtOAc/петролейный эфир=1/10), в результате чего получали целевой продукт (5,7 г, 0,024 моль, выход 72,7%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,33 (d, J=8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,62 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

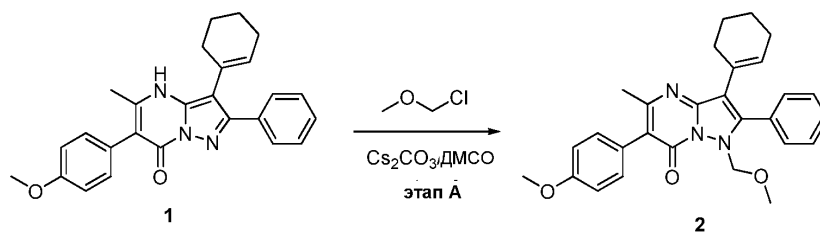
Этап В. 5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



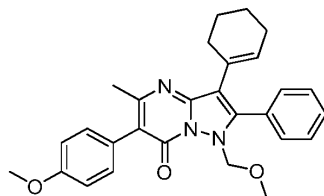
Смесь 3, 4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (5,64 г, 0,024 моль) и диметил-2-(4-метоксифенил)-малоната 2 (5,7 г, 0,024 моль) в ксилене (350 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,57 (br. s, 1H), 7,26-7,49 (m, 12H), 6,90-6,99 (m, 2H), 3,78 (s, 3H).ЖХ-МС: m/z 410,2 (M+H)⁺.

Соединение 291.



Этап А. Соединение 291. 3-циклогексенил-1-(метоксиметил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.

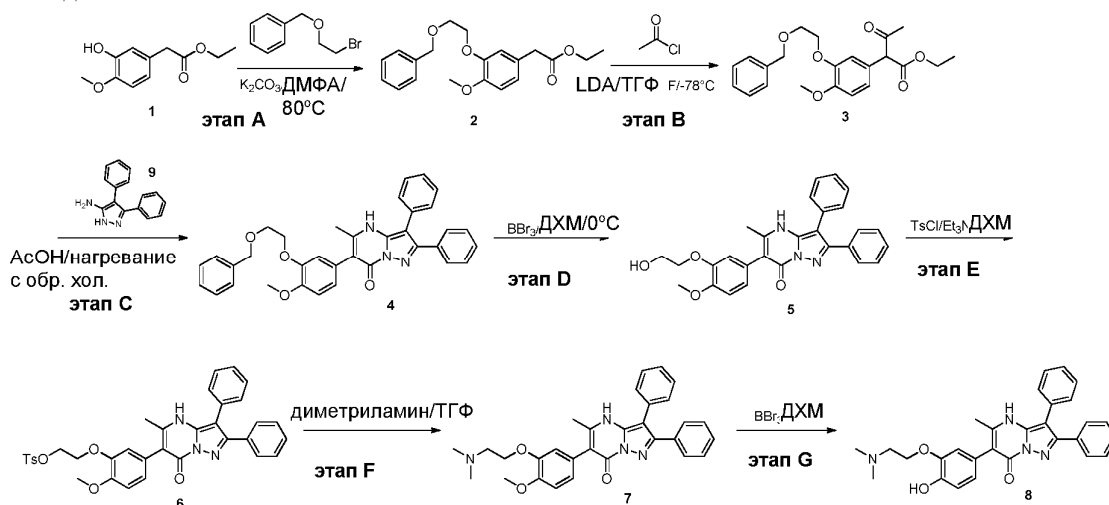


Смесь 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 212, 100 мг, 0,243 ммоль), хлор(метокси)метана (21,4 мг, 0,268 ммоль) и Cs₂CO₃ (159 мг, 0,486 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 дней. Смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

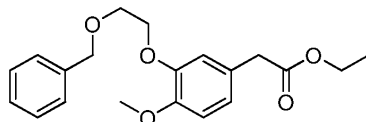
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,54-7,64 (m, 5H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,99 (m, J=8,85 Гц, 2H), 5,88 (br. s., 1H), 5,65 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (br. s., 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 456,1 (M+H)⁺.

Соединение 292.

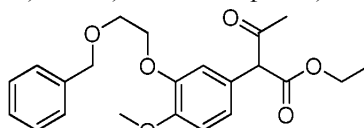


Этап А. Этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетат.



Смесь этил-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)ацетата (4,3 г, 20,5 ммоль), ((2-бромэтокси)метил)бензола (7,88 г, 36,8 ммоль), карбоната калия (5,66 г, 41 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) нагревали до $80^\circ C$ в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (этилацетат:петролейный эфир=1:5), в результате чего получали этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетат (3,8 г, 54% выход) в виде бесцветного масла.

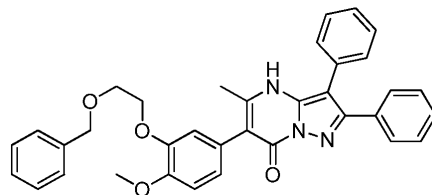
Этап В. Этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)ацетата (690 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропиламид лития (2 н., 1 мл, 2 ммоль) при $-78^\circ C$ в атмосфере азота по каплям. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. В смесь медленно добавляли ацetylхлорид (156 мг, 2 ммоль) при $-78^\circ C$. После добавления смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 ч, а затем нагревали медленно до к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали путем добавления хлорида аммония до pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (20 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=1:5), в результате чего получали этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноат (280 мг, 38% выход) в виде бесцветного масла.

ЖХ-МС: m/z 387,2 (M+H)⁺.

Этап С. 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

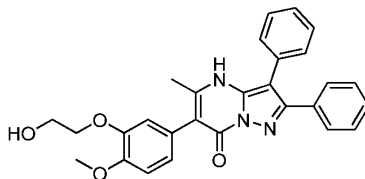


Смесь этил-2-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (280 мг, 0,725 ммоль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (170 мг, 0,725 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь выпаривали для удаления уксусной кислоты. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (120 мг,

30% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 558,2 (M+H)⁺.

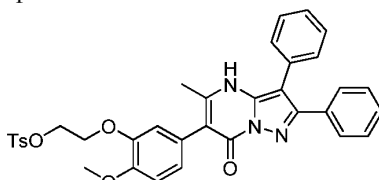
Этап D. 6-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору 6-(3-(2-(бензилокси)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли 1 М ВВr₃ (0,5 мл) в ДХМ при 0°C, после добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осторожно добавляли MeOH (5 мл), чтобы остановить реакцию. Затем смесь выпаривали, остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=100:10), в результате чего получали 6-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (60 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 468,2 (M+H)⁺.

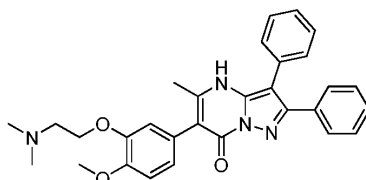
Этап E. 2-(2-метокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенокси)этил 4-метилбензолсульфонат.



Смесь 6-(3-(2-гидроксиэтокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,427 ммоль), TsCl (97 мг, 0,512 ммоль), DMAР (диметиламинопиридин) (52 мг, 0,427 ммоль), Et₃N (130 мг, 1,281 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Смесь нейтрализовали путем добавления воды и экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=100:5), в результате чего получали 2-(2-метокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенокси)этил 4-метилбензолсульфонат (150 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 622,1 (M+H)⁺.

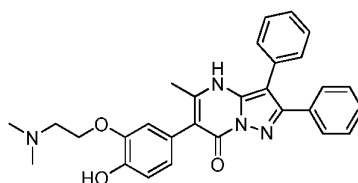
Этап F. 6-(3-(2-(диметиламино)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 2-(2-метокси-5-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенокси)этил-4-метилбензолсульфоната (150 мг, 0,241 ммоль) и диметиламина (30% в H₂O, 1 мл) в ТГФ (5 мл) в запаянной пробирке перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный 6-(3-(2-(диметиламино)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (140 мг) в виде масла, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 495,0 (M+H)⁺.

Этап G. Соединение 292. 6-(3-(2-(диметиламино)этокси)-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



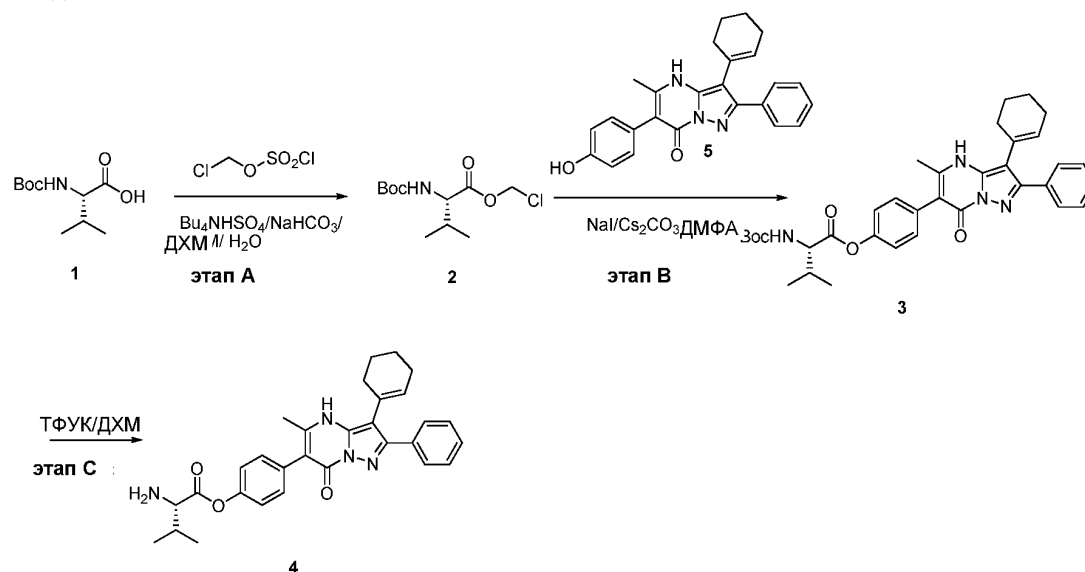
К раствору 6-(3-(2-(диметиламино)этокси)-4-метоксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (140 мг, 0,225 ммоль) в ДХМ (4 мл) по каплям добавляли ВВr₃ (1 М в ДХМ, 1 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали путем добавления MeOH

и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-(3-(2-(диметиламино)этокси)-4-гидроксифенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

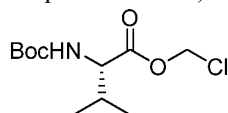
^1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 7,38-7,62 (m, 10H), 7,17 (br. s., 1H), 7,02 (br. s., 2H), 4,44 (br. s., 2H), 3,66 (br. s., 2H), 3,07 (s, 6H), 2,33 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 481,1 (M+H) $^+$.

Соединение 294.



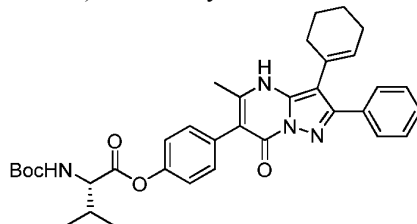
Этап А. (S)-хлорметил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноат.



Смесь (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (1 г, 4,6 ммоль), хлорметилсульфохлорида (912 мг, 5,53 ммоль), NaHCO_3 (1,54 г, 18,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили при помощи Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 5,90 (d, J=5,91 Гц, 1H), 5,64 (d, J=6,18 Гц, 1H), 5,00 (d, J=8,06 Гц, 1H), 4,29 (dd, J=8,87, 4,57 Гц, 1H), 2,21 (dd, J=12,09, 6,45 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,98 Гц, 3H), 0,94 (d, J=6,98 Гц, 3H).

Этап В. (S)-4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноат.

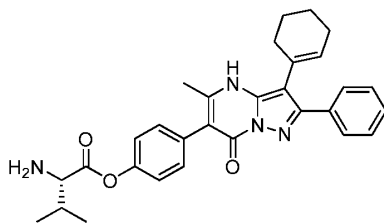


К смеси 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 240, 200 мг, 0,504 ммоль), NaI (76 мг, 0,504 ммоль), Cs_2CO_3 (330 мг, 1,0 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (S)-хлорметил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноат (200 мг, 0,755 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь нейтрализовали путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (для элюирования использовали петролейный эфир/этилацетат=2:1), в результате чего получали целевой продукт (150 мг) в форме белого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,71 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,14 (d, J=8,33 Гц, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 4,05-4,11 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,23 (m, 3H), 2,06 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 4H), 1,44 (s, 9H), 1,03 (d, J=6,72 Гц, 6H).

ЖХ-МС: m/z 597,2 (M+H) $^+$.

Этап С. Соединение 294. (S)-4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил 2-амино-3-метилбутаноат.

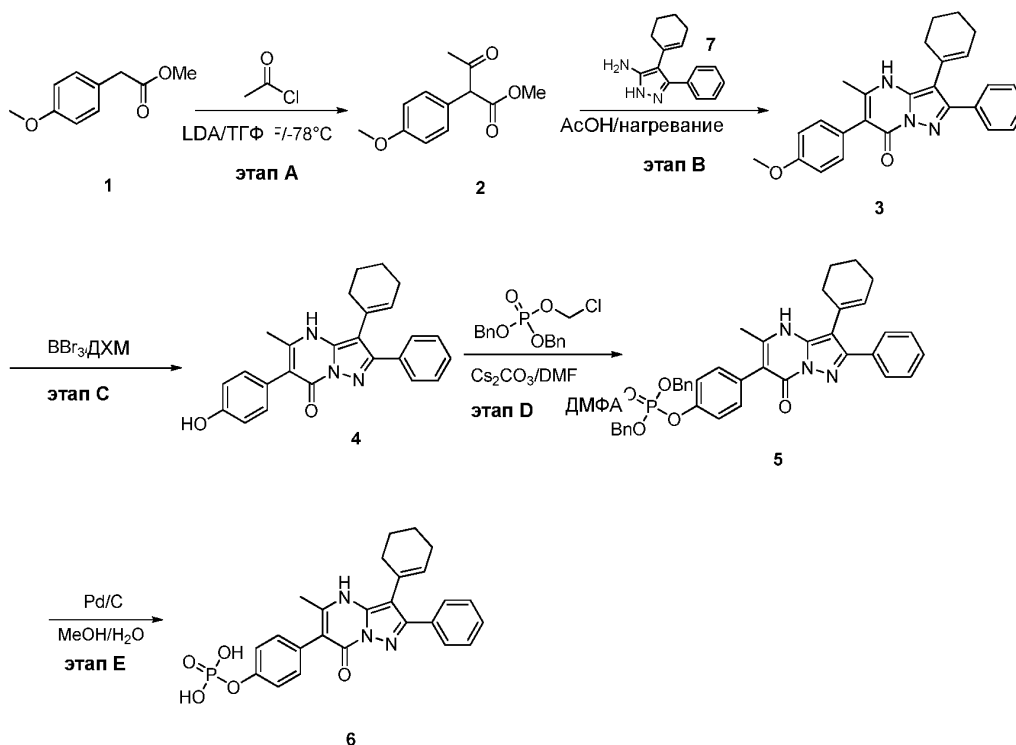


К раствору (S)-4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутаноата (150 мг, 0,251 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (2 мл). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, и выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

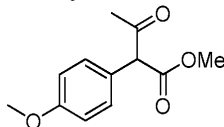
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆+ТФУК): δ 11,79 (s, 1H), 8,59 (br. s., 3H), 7,75-7,82 (m, 2H), 7,39-7,51 (m, 5H), 7,23-7,29 (m, 2H), 5,86 (br. s., 1H), 4,29 (br. s., 1H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 2,07 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 4H), 1,15 (d, J=6,98 Гц, 3H), 1,12 (d, J=6,98 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 497,1 (M+H)⁺.

Соединение 295.

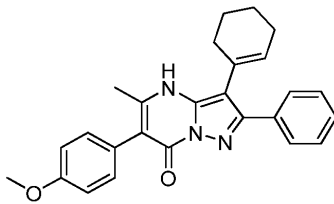


Этап А. Метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(4-метоксифенил)ацетата (900 мг, 5,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,5 мл, 2 ммоль/мл в ТГФ) при -30°C. Затем медленно добавляли ацетилхлорид (500 мг, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -30°C и давали дойти до к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (800 мг) в виде желтой жидкости, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап В. 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

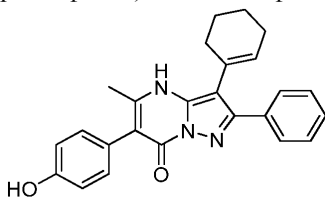


Раствор 4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,84 ммоль) и метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксобутаноата (371,5 мг, 1,67 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом и добавляли насыщенный NaHCO₃ добавляли до pH>7. Осадок фильтровали, промывали водой (6 мл) и MeOH (0,5 мл), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (260 мг) в форме белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,62 (s, 1H), 7,72-7,85 (m, 2H), 7,34-7,55 (m, 3H), 7,19-7,31 (m, 2H), 6,93-7,07 (m, 2H), 5,84 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 2,17-2,32 (m, 5H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,70 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 412,3 (M+H)⁺.

Этап С. 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

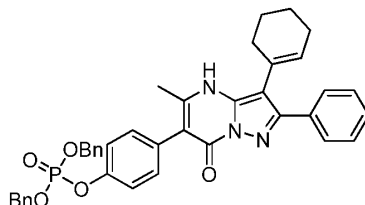


К раствору 3-циклогексенил-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,118 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) медленно добавляли VBr₃ (3 мл, 1 ммоль/мл в CH₂Cl₂) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили ледяной водой при -10°C и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (15 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 7,76 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,30-7,52 (m, 3H), 7,09 (m, J=7,93 Гц, 2H), 6,82 (m, J=7,93 Гц, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,03 (br. s., 2H), 1,67 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 398,0 (M+H)⁺.

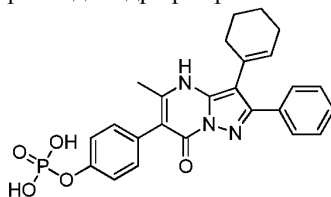
Этап D. Дибензил 4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил фосфат.



К раствору 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (40 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА(5 мл) добавляли дибензилхлорметилфосфат (50 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (1 мл) и Cs₂CO₃ (100 мг, 0,31 ммоль) при к.т. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., затем вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл) и соевым раствором (20 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, используя для элюирования этилацетат/ДХМ=2:3, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 658,1 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 295. 4-(3-циклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенилдигидрофосфат.



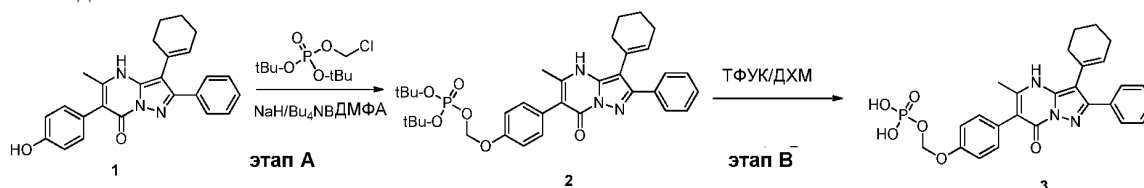
К раствору дибензил-4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенилфосфата (20 мг, 0,03 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Pd/C (3 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ в течение 10 мин и фильтровали. Фильтрат концентрировали, в ре-

зультате чего получали указанное в заголовке соединение (12 мг).

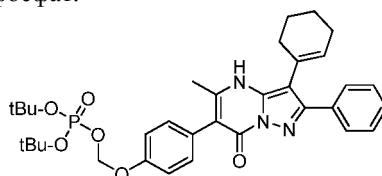
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,70 (br. s., 1H), 7,78 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,19 (br. s., 2H), 7,11 (d, J=8,06 Гц, 2H), 5,82 (br. s., 1H), 2,21 (br. s., 5H), 2,08 (br. s., 2H), 1,69 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 477,9 (M+H)⁺.

Соединение 296.



Этап А. Ди-трет-бутил (4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)феноксиметил)фосфат.

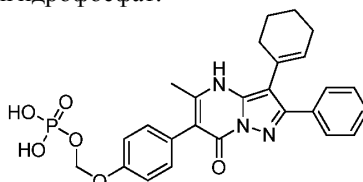


К раствору 3-циклогексенил-6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 240, 300 мг, 0,75 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 75,6 мг, 1,89 ммоль) и ТВАВ (36 мг, 0,15 ммоль) при 0°C в течение 5 мин. Затем добавляли ди-трет-бутилхлорметилфосфат (250 мг, 1,13 ммоль) в ДМФА (5 мл). Смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:ДХМ=1:3) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг) в форме белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,66 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J=7,32 Гц, 1H), 7,29 (m, J=8,54 Гц, 2H), 7,13 (m, J=8,54 Гц, 2H), 5,84 (br. s., 1H), 5,67 (d, J=12,21 Гц, 2H), 2,22 (s, 5H), 2,06 (br. s., 2H), 1,70 (br. s., 4H), 1,41 (s, 18H).

ЖХ-МС: m/z 620,1 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 296. (4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)феноксиметил)дигидрофосфат.

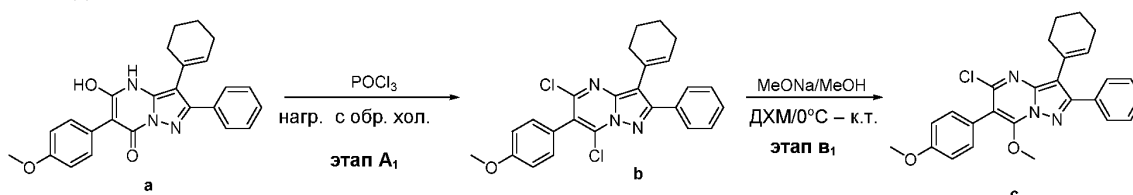


К раствору ди-трет-бутил(4-(3-циклогексенил-5-метил-7-оксо-2-фенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)феноксиметил)фосфата (110 мг, 0,177 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ в течение 30 мин. Реакционную смесь отфильтровывали. Остаток на фильтре промывали эфиром и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

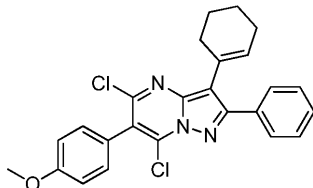
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,65 (s, 1H), 7,73-7,83 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,14 (m, J=8,86 Гц, 2H), 5,85 (br. s., 1H), 5,62 (d, J=11,28 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (br. s., 2H), 2,06 (br. s., 2H), 1,71 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 508,2 (M+H)⁺.

Соединение 297.



Этап А₁. 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.

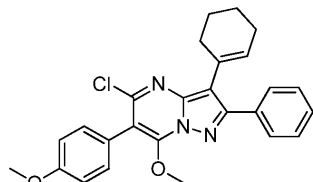


Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 279, 47,0 г, 104 ммоль) в оксихлориде фосфора (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток медленно добавляли к метанолу (100 мл), охлажденному при 0°C. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (50 г) в виде желтого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,70 (d, J=4,57 Гц, 4Н), 2,20 (br. s., 4Н), 3,84 (s, 4Н), 5,87 (br. s., 1Н), 7,10 (d, J=8,60 Гц, 2Н), 7,36-7,56 (m, 5Н), 7,82 (d, J=7,25 Гц, 2Н).

ЖХ-МС: m/z 450,2 (M+H)⁺.

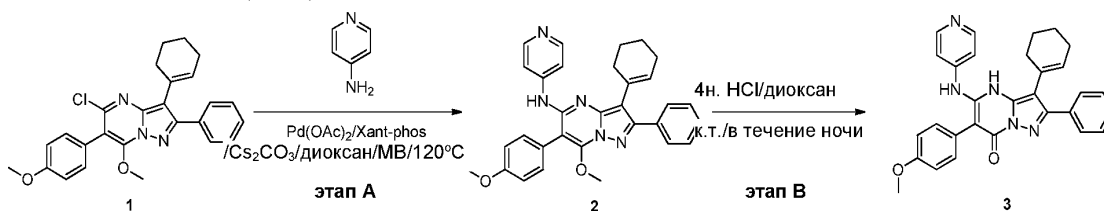
Этап В₁. 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.



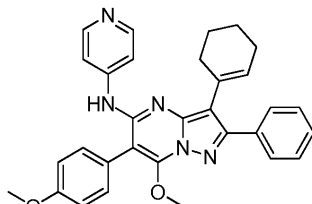
К раствору 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (40 г, 88 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при 0°C добавляли по каплям метоксид натрия (30% в метаноле, 80 г). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Реакцию гасили добавлением ледяной воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (50 мл). Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом (MeOH) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (36 г) в виде желтого твердого вещества.

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,78-7,91 (m, 2Н), 7,42-7,58 (m, 3Н), 7,33-7,42 (m, J=8,9 Гц, 2Н), 7,00-7,14 (m, J=8,9 Гц, 2Н), 5,83 (br. s., 1Н), 4,14 (s, 3Н), 3,84 (s, 3Н), 2,20 (d, J=5,9 Гц, 4Н), 1,61-1,77 (m, 4Н).

ЖХ-МС: m/z 446,1 (M+H)⁺.



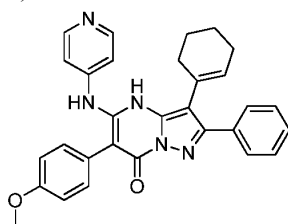
Этап А. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Смесь 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (300 мг, 0,68 ммоль), пиридин-4-амина (70 мг, 0,75 ммоль), дицетата палладия (15 мг, 0,068 ммоль), Xantphos (79 мг, 0,136 ммоль) и Cs₂CO₃ (443 мг, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч в атмосфере азота микроволновым излучением. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт 2 (40 мг, 11,7% выход) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 504,2 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 297. 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

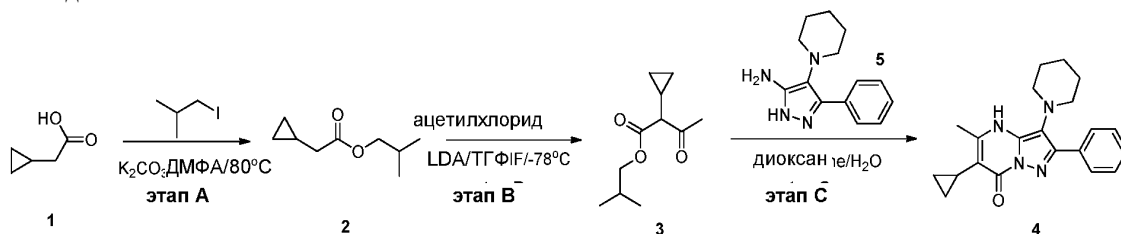


Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-N-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (40 мг, 0,0,8 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при низкой температуре (<25°C) и добавляли насыщенный NaHCO₃ (8 мл). Осадок фильтровали. Остаток на фильтре суспендировали в ДХМ/MeOH (14 мл, 1:6), фильтровали и промывали метанолом (MeOH) (2 мл), в результате чего получали 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенил-5-(пиридин-4-иламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

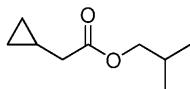
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,32 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,81 (d, J=7,02 Гц, 2H), 7,38-7,56 (m, 4H), 7,20-7,36 (m, 5H), 6,91 (d, J=8,85 Гц, 2H), 5,89 (br. s., 1H), 3,75 (s, 3H), 2,18 (br. s., 2H), 2,10 (br. s., 2H), 1,69 (br. s., 4H).

ЖХ-МС: m/z 490,1 (M+H)⁺.

Соединение 298.



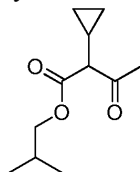
Этап А. Изобутил-2-циклопропилацетат.



Смесь 2-циклопропилуксусной кислоты (1 г, 10 ммоль), 1-йодо-2-метилпропана (1,65 г, 12 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,5 г, 20 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой этил изобутил-2-циклопропилацетат (500 мг) в виде бесцветного масла.

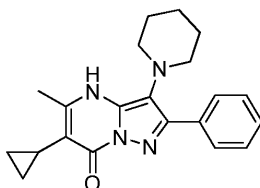
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,82 (d, J=6,72 Гц, 2H), 2,23 (d, J=6,98 Гц, 2H), 1,81-1,93 (m, 1H), 0,92-1,02 (m, 1H), 0,89 (d, J=6,72 Гц, 6H), 0,43-0,51 (m, 2H), 0,11-0,17 (m, 2H).

Этап В. Изобутил-2-циклопропил-3-оксобутаноат.



К раствору 2-циклопропилацетата (500 мг, 3,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LDA (ди-изопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 2,5 мл, 3,84 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (326 мг, 4,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой изобутил-2-циклопропил-3-оксобутаноат (380 мг) в виде коричневого масла.

Этап С. Соединение 298. 6-циклопропил-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

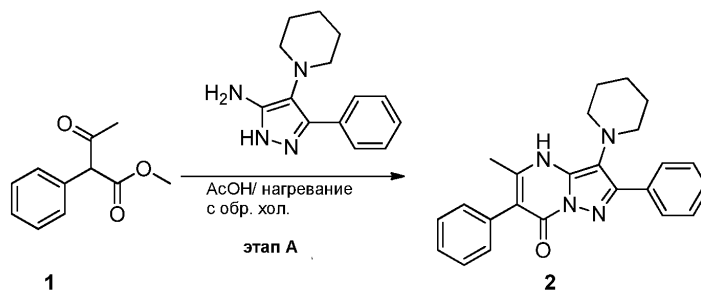


Смесь 2-циклопропил-3-оксобутаноата (327 мг, 1,65 ммоль) и 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,825 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 115°C под воздействием микроволнового излучения в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, в результате чего получали 6-циклопропил-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

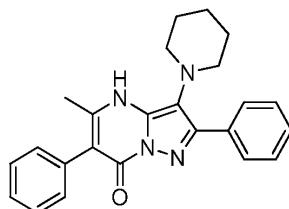
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,13 (br. s., 1H), 8,10 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J=7,25 Гц, 1H), 3,00-3,11 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,63 (br. s., 4H), 1,56 (br. s., 2H), 1,42-1,50 (m, 1H), 0,80-0,89 (m, 2H), 0,57-0,67 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 349,6 (M+H)⁺.

Соединение 299.



Этап А. 5-метил-2,6-дифенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

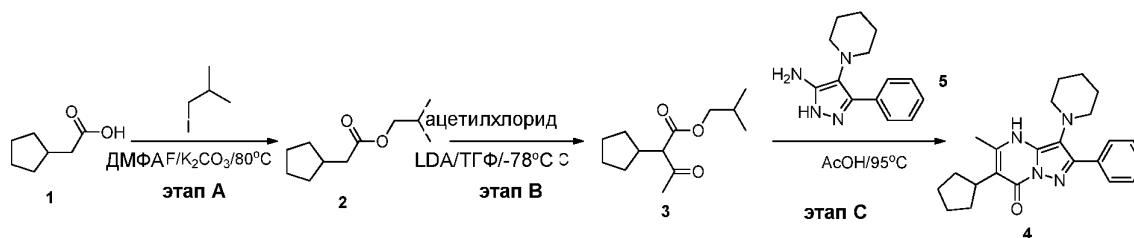


Суспензию 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (70 мг, 0,29 ммоль) и метил-3-оксо-2-фенилбутаноата (120 мг, 0,58 ммоль) в AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин в защитной атмосфере N₂. Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до pH 7, в результате чего получали целевой продукт.

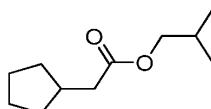
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,40 (s, 1H), 8,12 (t, J=4,0 Гц, 2H), 7,49-7,31 (m, 8H), 3,08 (br. s., 4H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 485,2(M+H)⁺.

Соединение 300.



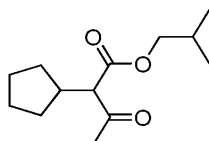
Этап А. Изобутил-2-циклопентилацетат.



Смесь 2-циклопентилуксусной кислоты (1 г, 7,8 ммоль), 1-йодо-2-метилпропана (1,7 г, 9,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,1 г, 15,6 ммоль) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄, фильтровали и концентри-

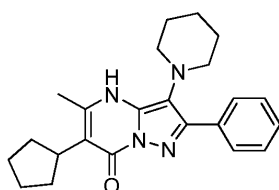
рвали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой изобутил-2-циклопентилацетат (988 мг) в виде бесцветного масла.

Этап В. Изобутил-2-циклопентил-3-оксобутаноат.



К раствору 2-циклопропилацетата (988 мг, 6,33 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 4,6 мл, 6,96 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (1,86 г, 23,72 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой изобутил-2-циклопентил-3-оксобутаноат (700 мг) в виде бесцветного масла.

Этап С. Соединение 300. 6-циклопентил-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

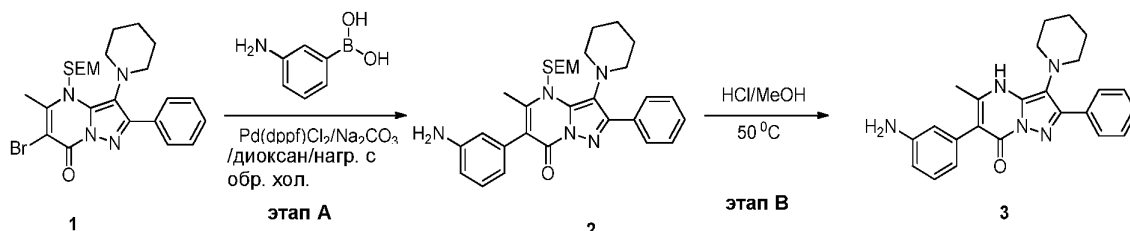


2-циклопентил-3-оксобутаноат (467 мг, 2,06 ммоль) и 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амин (250 мг, 1,03 ммоль) растворяли в AcOH (10 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией и промывали этилацетатом, в результате чего получали 6-циклопентил-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (120 мг).

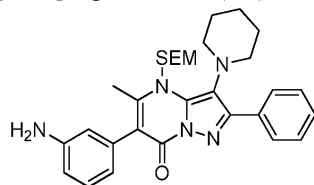
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,98 (br. s., 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 1H), 3,03-3,07 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,92-2,05 (m, 3H), 1,84 (br. s., 2H), 1,54-1,74 (m, 10H).

ЖХ-МС: m/z 377,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 301.



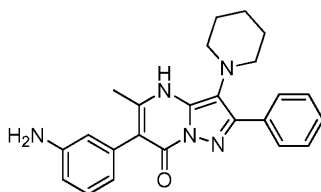
Этап А. 6-(3-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 100 мг, 0,194 ммоль) и (3-аминофенил)бороновую кислоту (53 мг, 0,386 ммоль) в смеси диоксан/ H_2O (5 мл/1 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид с дихлорметаном (28 мг, 0,0344 ммоль) и карбонат натрия (42 мг, 0,396 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1/20), в результате чего получали 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (35 мг, 34,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 530,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. Соединение 301. 6-(3-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

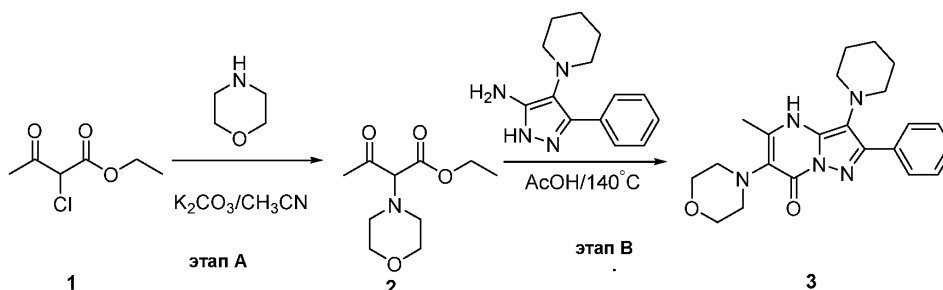


Смесь 6-(3-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (35 мг, 0,1 ммоль) в CF_3COOH (2 мл) нагревали до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 6-(3-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

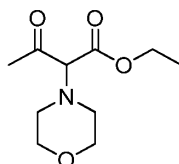
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,33 (br. s., 1H), 8,12 (d, $J=7,25$ Гц, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, $J=7,25$ Гц, 1H), 7,06 (t, $J=7,66$ Гц, 1H), 6,55 (d, $J=8,60$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,41 (d, $J=7,52$ Гц, 1H), 5,08 (br. s., 2H), 3,09 (br. s., 4H), 2,25 (s, 3H), 1,66 (br. s., 4H), 1,59 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 400,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 302.



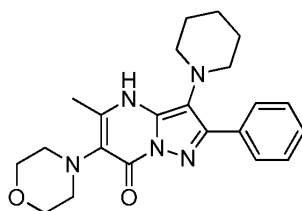
Этап А. Этил-2-морфолино-3-оксобутаноат.



К раствору морфолина (0,95 г, 27 ммоль) в CH_3CN (20 мл) и K_2CO_3 (3,01 г, 54 ммоль) добавляли по каплям этил-2-хлор-3-оксобутаноат (2 г, 27 ммоль) в течение 2 ч. После добавления смесь концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1), в результате чего получали этил-2-морфолино-3-оксобутаноат (1,5 г).

ЖХ-МС: m/z 216,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. Соединение 302. 5-метил-6-морфолино-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

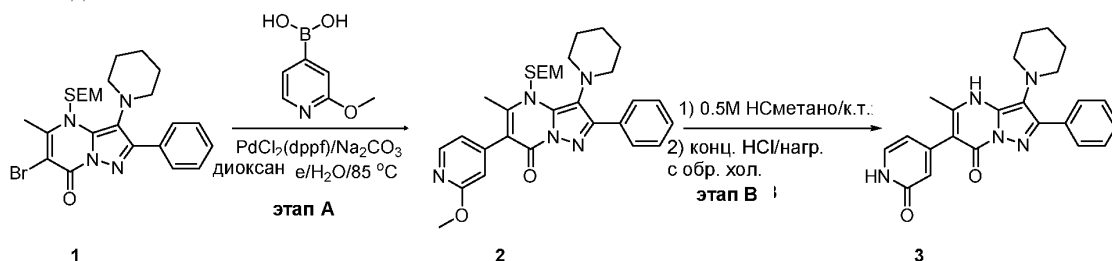


Раствор метил этил-2-морфолино-3-оксобутаноата (500 мг, 2,3 ммоль), 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (565 мг, 2,3 ммоль) в AcOH (20 мл) и ксилене (20 мл) нагревали до 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 5-метил-6-морфолино-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

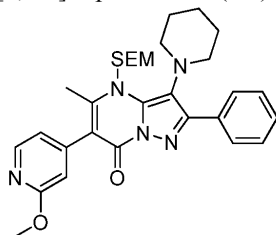
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,97 (br. s., 2H), 7,43 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,87 (br. s., 2H), 3,81 (br. s., 2H), 3,74 (br. s., 2H), 3,00 (br. s., 4H), 2,54 (s, 5H), 1,68 (br. s., 4H), 1,54 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 394,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 303.



Этап А. 6-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

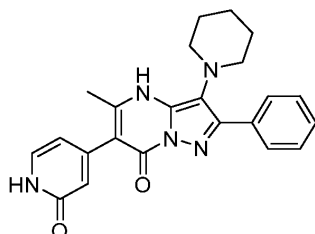


Суспензию

6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 200 мг, 0,39 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-илбороновой кислоты (178 мг, 1,16 ммоль), PdCl₂(dppf) (28 мг, 0,04 ммоль) и Na₂CO₃ (82 мг, 0,78 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10/1 мл) перемешивали и нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (4/1), в результате чего получали целевой продукт (40 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 546,3 (M+H)⁺.

Этап В. 5-метил-6-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



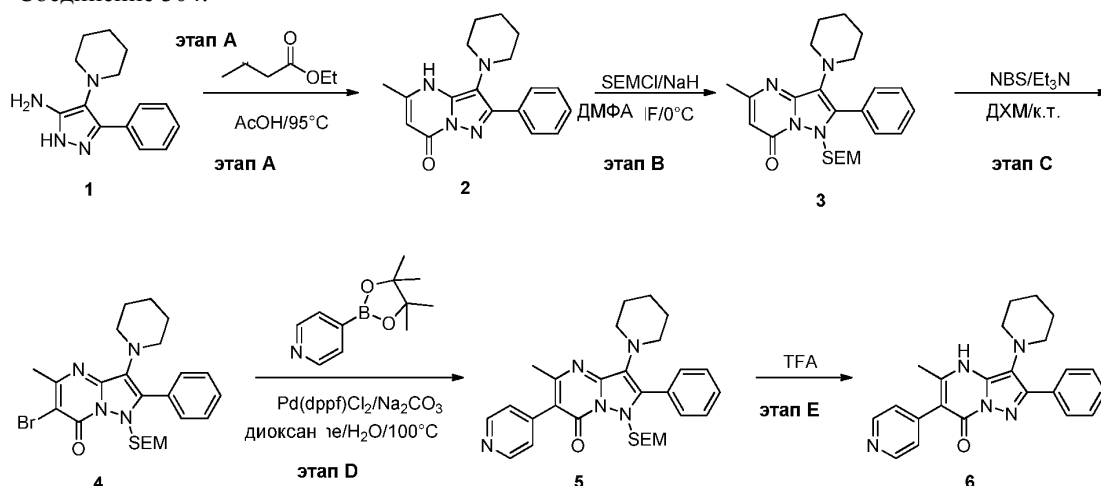
Смесь

6-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (40 мг, 0,07 ммоль) и HCl в MeOH (0,5 моль, 1 мл, 0,5 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в концентрированной хлороводородной кислоте (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

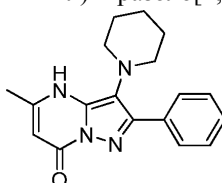
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,20 (br. s., 1H), 8,30 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,21 (t, J=2,0 Гц, 2H), 3,19 (br. s., 4H), 2,33 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 402,2 (M+H)⁺.

Соединение 304.



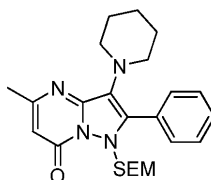
Этап А. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь этил-3-оксобутаноата (18,7 г, 0,143 моль) и 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1H-пирозол-5-амина (синтезированного по схеме соединения 305, 17,5 г, 0,072 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали при 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества собирали фильтрацией, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (15 г, 68% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 309,1 (M+H)⁺.

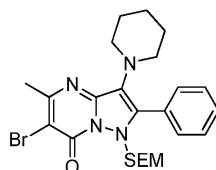
Этап В. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.



К раствору 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (синтезированного по схеме соединения 305, 6,5 г, 21,1 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляли порцией NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 1,7 г, 42,5 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем добавляли SEM-Cl (5,3 г, 31,7 ммоль) и нагревали смесь до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×300 мл) и соевым раствором (300 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 41% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 439,1 (M+H)⁺.

Этап С. 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.

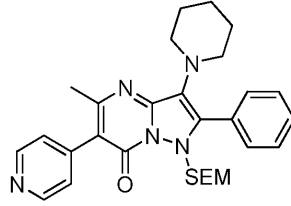


К раствору 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (3,4 г, 7,76 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли БСИ (1,3 г, 7,76 ммоль) и Et₃N (0,82 г, 7,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Затем смесь промывали водой (30 мл), водный слой экстрагировали дихлорметаном (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (этилацетат:петролейный эфир=2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, 78% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 517,2 (M+H)⁺.

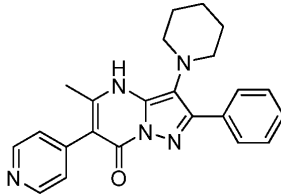
Этап D. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.



Смесь 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (100 мг, 0,19 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (59 мг, 0,288 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0,029 ммоль) и Na₂CO₃ (41 мг, 0,386 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали препаративной ТСХ, в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он (50 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 516,0 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 304. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(пиридин-4-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

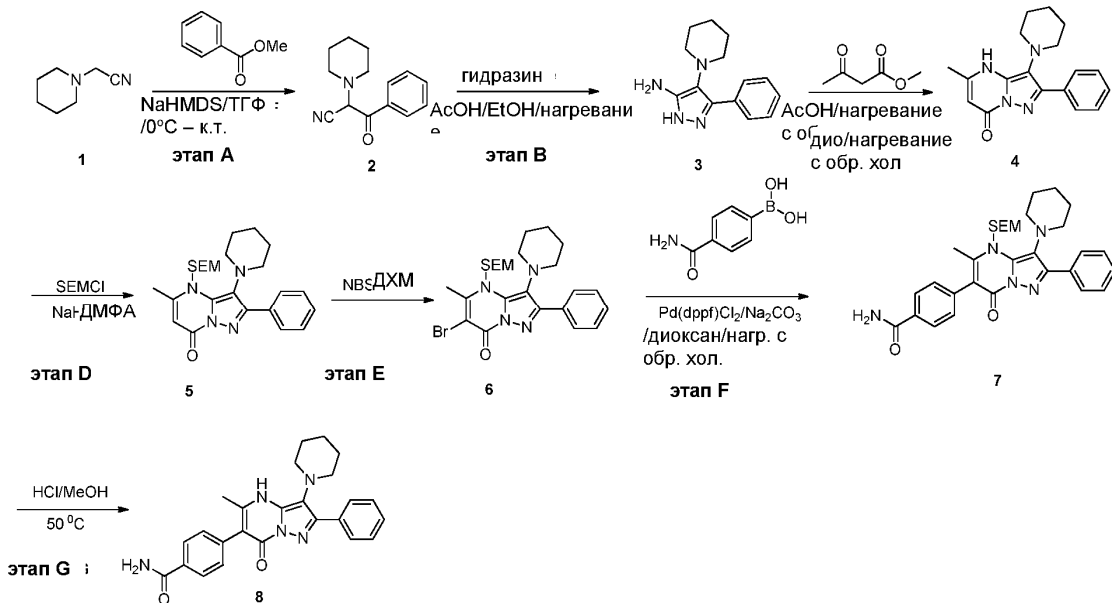


К раствору 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(пиридин-4-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (50 мг, 0,097 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Остаток перемешивали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

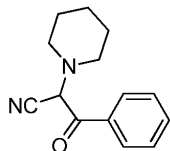
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,50 (br. s., 2H), 8,26 (d, J=7,25 Гц, 2H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 3,18 (br. s., 4H), 2,22 (s, 3H), 1,61-1,66 (m, 4H), 1,52-1,57 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 386,1 (M+H)⁺.

Соединение 305.



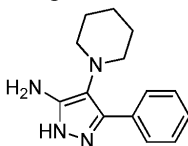
Этап А. 3-оксо-3-фенил-2-(пиперидин-1-ил)пропаннитрил.



К смеси 2-(пиперидин-1-ил)ацетонитрила (7,8 г, 62 ммоль) и метилбензоата (9,4 г, 68 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли NaHMDS (2 М в ТГФ, 46 мл, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой 3-оксо-3-фенил-2-(пиперидин-1-ил)пропаннитрил в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 229,1 (M+H)⁺.

Этап В. 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амин.

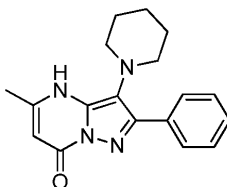


Смесь 3-оксо-3-фенил-2-(пиперидин-1-ил)пропаннитрила (5 г, 21,902 ммоль) и гидразина (3,3 г, 65,706 ммоль) в EtOH/AcOH (5/1, 30 мл/6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/3), в результате чего получали 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амин (2,2 г) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,52 (br. s., 1H), 7,82 (br. s., 2H), 7,36 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,25 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,28 (br. s., 2H), 2,88 (t, J=5,0 Гц, 3H), 1,55 (br. s., 3H), 1,46 (d, J=4,0 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 243,2 (M+H)⁺.

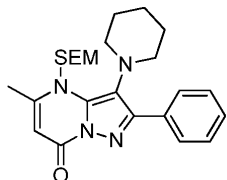
Этап С. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (8,43 г, 34,8 ммоль) и метил-3-оксобутаноата (9 г, 69,2 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. Суспензию отфильтровывали. Полученное твердое вещество промывали водой и холодным метанолом, в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (7,9 г, 74% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 309,2 (M+H)⁺.

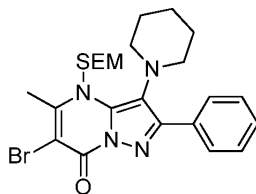
Этап D. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



К смеси 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (5,5 г, 17,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) медленно добавляли гидрид натрия (1,4 г, 35,8 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (3,6 г, 21,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали солевым раствором и экстрагировали этилацетатом (50 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (2,5 г, 35% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 439,2 ($M+H$)⁺.

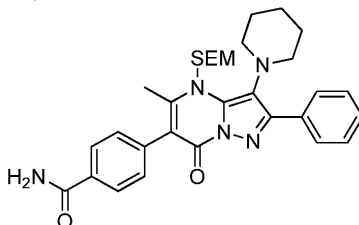
Этап Е. 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (1,2 г, 2,74 ммоль) и триэтиламина (0,32 г, 3,16 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при к.т. добавляли N-бромсукцинимид (0,58 г, 3,47 ммоль) при к.т. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1:20), в результате чего получали 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (1,3 г, 80% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 519,2, 517,2 ($M+H$)⁺.

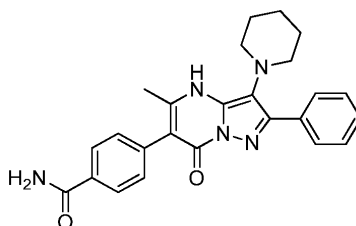
Этап F. 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси) метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензамид.



К раствору 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,194 ммоль) и (4-карбамоилфенил)бороновой кислоты (48,3 мг, 0,293 ммоль) в смеси диоксан/Н₂О (5 мл/1 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (28 мг, 0,0344 ммоль) и карбонат натрия (42 мг, 0,396 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1/20), в результате чего получали 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензамид (60 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 558,3 ($M+H$)⁺.

Этап G. Соединение 305. 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бешамид.

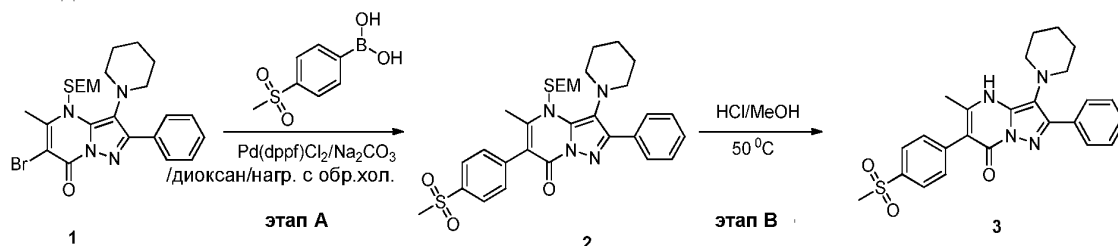


Смесь 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензамида (60 мг, 0,11 ммоль) в CF₃COOH (2 мл) нагревали до 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом для удаления растворителя. Полученный остаток промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, в результате чего получали 6-(4-гидроксифенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

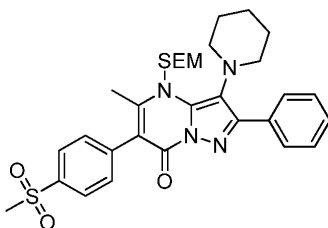
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,96-8,06 (m, J=8,06 Гц, 2H), 7,68 (br. s., 2H), 7,59 (br. s., 3H), 7,46-7,54 (m, J=7,79 Гц, 2H), 3,55 (br. s., 4H), 2,42 (s, 3H), 1,94-2,10 (m, 4H), 1,59 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 428,3 ($M+H$)⁺.

Соединение 306.



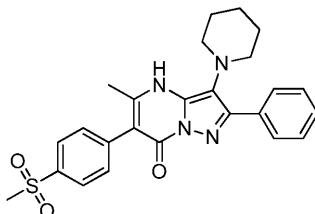
Этап А. 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К раствору 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 100 мг, 0,194 ммоль) и 4-(метилсульфонил)фенилбороновой кислоты (78 мг, 0,386 ммоль) в смеси диоксан/Н₂О (5/1 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (28 мг, 0,0344 ммоль) и карбонат натрия (42 мг, 0,396 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (метанол:дихлорметан=1/20), в результате чего получали 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (60 мг, 52,6% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 593,3 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 306. 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

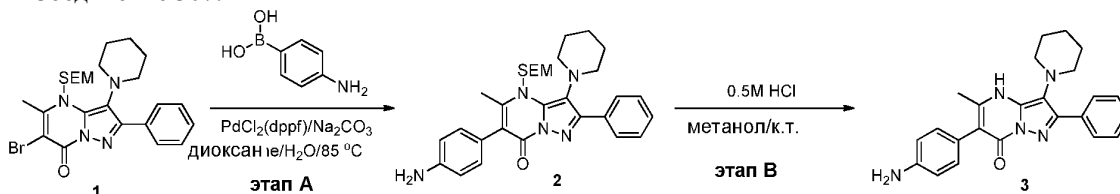


Смесь 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (60 мг, 0,1 ммоль) в CF₃COOH (2 мл) нагревали до 60 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом для удаления растворителя. Полученный остаток промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, в результате чего получали 5-метил-6-(4-(метилсульфонил)фенил)-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

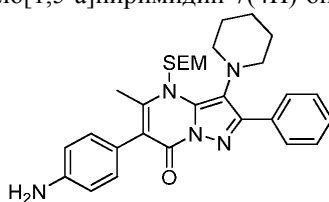
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,05 (d, J=7,52 Гц, 2H), 7,44-7,69 (m, 7H), 3,70 (br. s., 2H), 3,33 (d, J=8,33 Гц, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,58 (d, J=12,09 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,73-1,97 (m, 3H).

ЖХ-МС: m/z 463,2 (M+H)⁺.

Соединение 307.



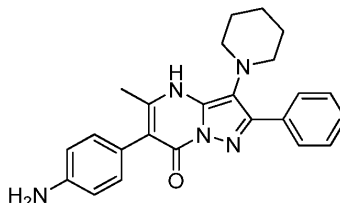
Этап А. 6-(4-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 100 мг, 0,19 ммоль), 4-аминофенилбороновой кислоты в виде соли хлористоводородной кислоты (60 мг, 0,58 ммоль), PdCl₂(dppf) (8,4 мг, 0,02 ммоль) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,78 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10 мл/1 мл) перемешивали и нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (4/1), в результате чего получали целевой продукт (30 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 530,3 (M+H)⁺.

Этап В. 6-(4-аминофенил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

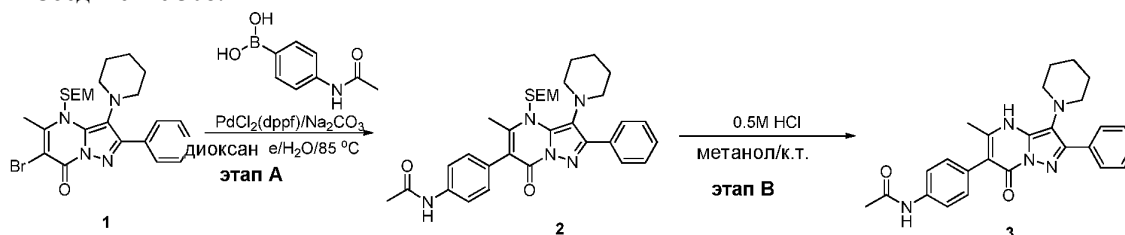


Смесь трет-бутил 4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) и HCl в MeOH (0,5 моль, 10 мл, 5 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

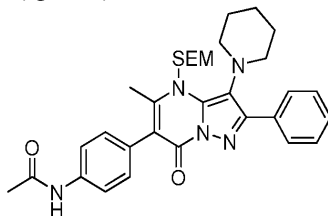
¹H-ЯМР (ДМСО-d₄): δ 11,27 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,47 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,40 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=8,4 Гц, 2H), 6,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,08 (d, J=4,2 Гц, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 400,2 (M+H)⁺.

Соединение 308.



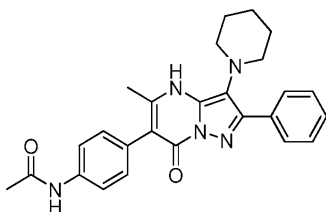
Этап А. N-(4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамид.



Суспензию 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 100 мг, 0,19 ммоль) и 4-ацетидамофенилбороновой кислоты (100 мг, 0,58 ммоль), PdCl₂(dppf) (8,4 мг, 0,02 ммоль) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,78 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10 мл/1 мл) перемешивали и нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования смесь петролейный эфир/этилацетат (4/1), в результате чего получали целевой продукт (20 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 572,3 (M+H)⁺.

Этап В. N-(4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамид.

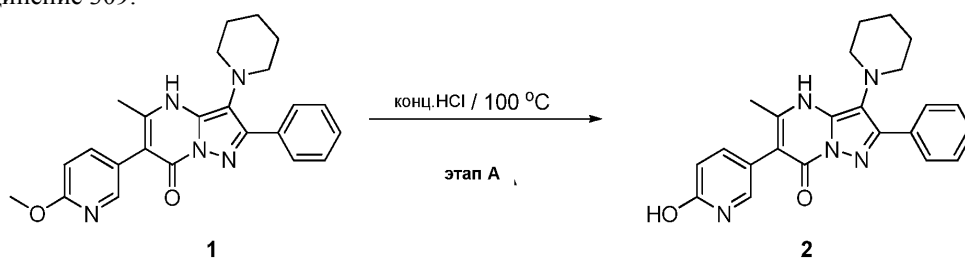


Смесь N-(4-(5-метил-7-оксо-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенил)ацетамида (20 мг, 0,03 ммоль) и HCl в MeOH (0,5 моль, 10 мл, 5 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, в результате чего получали целевой продукт.

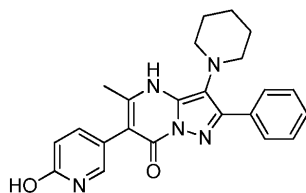
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,35 (br. s., 1H), 10,02 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,40 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,08 (d, J=4,8 Гц, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,67-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 442,3 (M+H)⁺.

Соединение 309.



Этап А. 6-(6-гидроксипиримидин-3-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

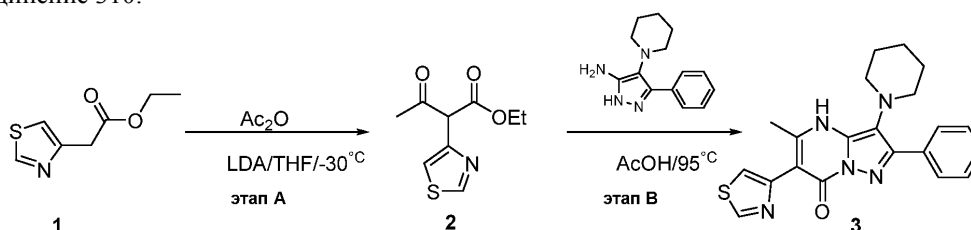


Смесь 6-(6-метоксипиримидин-3-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (соединение 358, 40 мг, 0,10 ммоль) в конц. хлороводородной кислоте (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 48 ч, в результате чего получали целевой продукт.

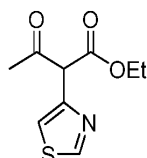
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,29 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,39 (t, J=8,0 Гц, 3H), 7,26 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3,19 (br. s., 4H), 2,12 (s, 3H), 1,62-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 402,3 (M+H)⁺.

Соединение 310.



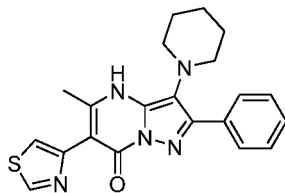
Этап А. Этил-3-оксо-2-(тиазол-4-ил)бутаноат.



К раствору этил-2-(тиазол-4-ил)ацетата (500 мг, 2,92 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 2,3 мл, 3,5 ммоль) при -30~-35°C. Смесь перемешивали при -30~-35°C в течение 30 мин и добавляли по каплям уксусный ангидрид (360 мг, 3,5 ммоль). Затем смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой этил-3-оксо-2-(тиазол-4-ил)бутаноат в виде корич-

невого масла (500 мг, 80% выход).

Этап В. Соединение 310. 5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-6-(тиазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

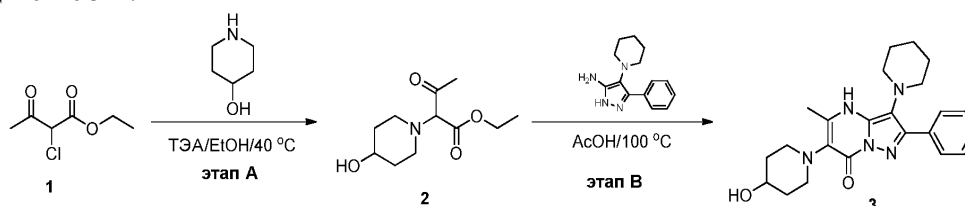


Смесь 3-оксо-2-(тиазол-4-ил)бутаноата (200 мг, 0,94 ммоль) и 3-фенил-4-(пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-амина (227 мг, 0,94 ммоль) в АсОН (5 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

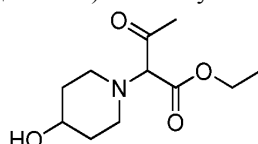
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,52 (br. s., 1H), 9,17 (d, J=1,88 Гц, 1H), 8,13 (d, 7=6,98 Гц, 2H), 7,82 (d, 7=1,88 Гц, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 1H), 3,08-3,11 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,67 (br. s., 4H), 1,56-1,61 (m, 2H).

ЖХ-МС: m/z 392,3 (M+H)⁺.

Соединение 311.



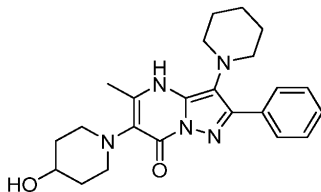
Этап А. Этил-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-оксобутаноат.



К раствору пиперидин-4-ола (200 мг, 2,0 ммоль) и ТЭА (0,3 мл, 2,4 ммоль) в EtOH (10 мл) по каплям добавляли этил-2-хлор-3-оксобутаноат (442 мг, 2,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (4/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (120 мг, 26% выход).

ЖХ-МС: m/z 230,2 (M+H)⁺.

Этап В. 6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

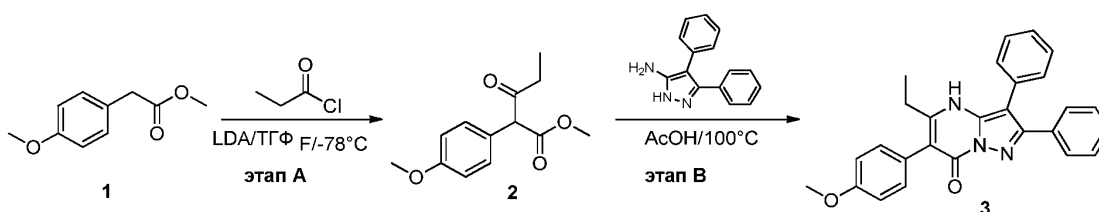


Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (116 мг, 0,66 ммоль) и этил-2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-оксобутаноата (120 мг, 0,66 ммоль) в АсОН (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После удаления АсОН добавляли 10% NaHCO₃, в результате чего получали целевой продукт.

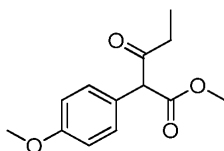
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,16 (br. s., 1H), 8,08 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7,46 (t, J=7,2 Гц, 2H), 7,39 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3,42-3,17 (m, 3H), 3,03 (br. s., 4H), 2,68 (br. s., 2H), 2,51 (s, 3H), 1,82-1,79 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 6H), 1,21 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 408,6 (M+H)⁺.

Соединение 312.



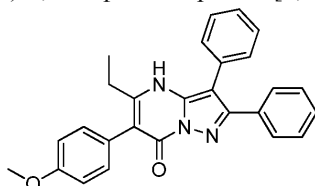
Этап А. Метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксопентаноат.



К раствору метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксопентаноата (2,0 г, 11,10 ммоль.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в ТГФ, 6,6 мл, 13,32 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям пропионилхлорид (1,1 мл, 13,32 ммоль). Затем смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 10 мин. Смесь медленно вливали в насыщенный вод. NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (4,0 г, неочищенного), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 237,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. 5-этил-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

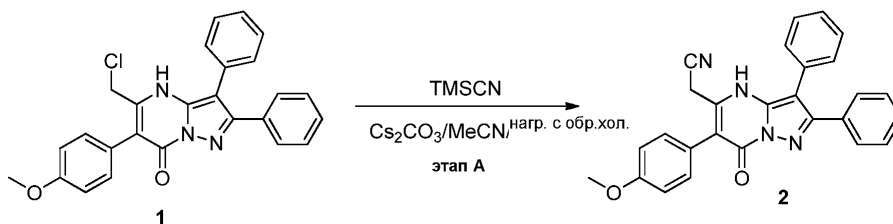


Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (1,3 г, 4,25 ммоль) и метил-2-(4-метоксифенил)-3-оксопентаноата (1,3 экв.) в AcOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После удаления AcOH , добавляли 10% NaHCO_3 , в результате чего получали целевой продукт.

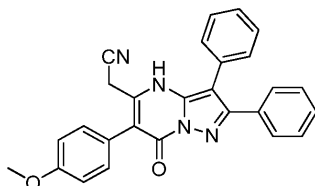
^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 11,84 (br. s., 1H), 7,46-7,33 (m, 10H), 7,22 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (dd, $J=7,2$ Гц, 7,2 Гц, 2H), 1,05 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 422,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 313.



Этап А. 2-(6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетонитрил.

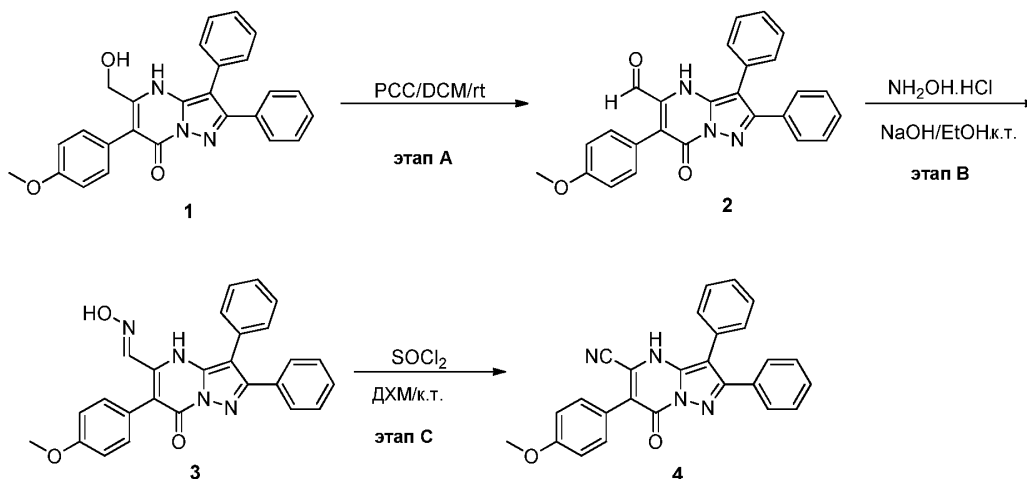


Раствор 5-(хлорметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 340, 230 мг, 0,52 ммоль), TMSCN (77,4 мг, 0,78 ммоль) и Cs_2CO_3 (338,8 мг, 1,04 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде коричневого твердого вещества.

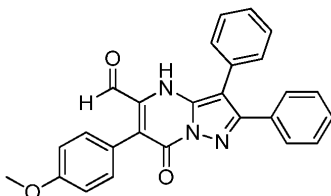
^1H -ЯМР (DMCO-d_6): δ 7,55 (m, 4H), 7,37 (dd, $J=6,0$ Гц, 7,2 Гц, 3H), 7,27-7,20 (m, 4H), 7,11 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J=2,0$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

ЖХ-МС: m/z 433,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 314.



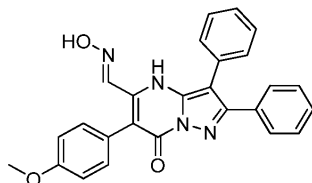
Этап А. 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбальдегид.



Смесь 5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (900 мг, 2,12 ммоль) и PCC (синтезированного по схеме соединения 338, 688 мг, 3,18 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали, промывали дихлорметаном и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (900 мг, 100%).

ЖХ-МС: m/z 422,2 (M+H)⁺.

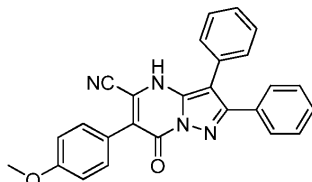
Этап В. (Е)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбальдегида оксим.



Раствор 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбальдегида (1,0 г, 2,37 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (1,8 г, 26,1 ммоль) и гидроксида натрия (104 мг, 2,61 ммоль) в EtOH/H₂O (90 мл/10 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования ДХМ/MeOH (30/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (330 мг, 32% выход).

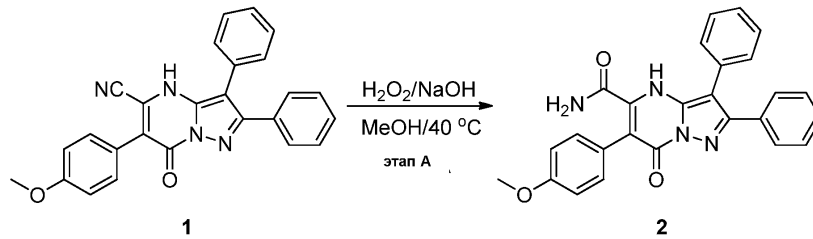
ЖХ-МС: m/z 437,2 (M+H)⁺.

Этап С. 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонитрил.

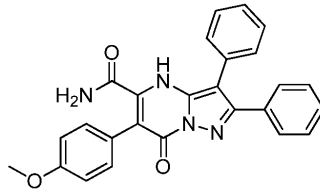


Раствор (Е)-6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбальдегида оксима (150 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,2 мл, 3,44 ммоль) при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO₄ и концентрировали, в результате чего получали целевой продукт.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,51-7,01 (m, 12H), 7,7,01-6,99 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (s, 1H).
ЖХ-МС: m/z 418,9 (M+H) $^+$.
Соединение 315.

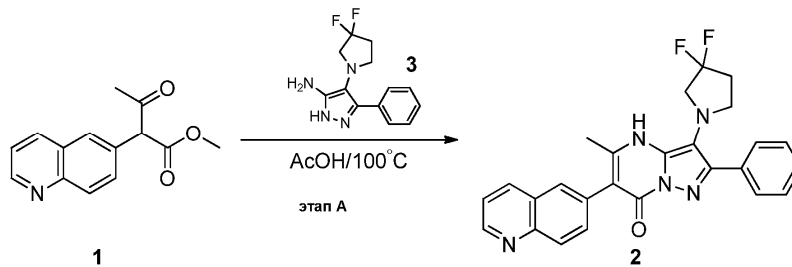


Этап А. 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид.

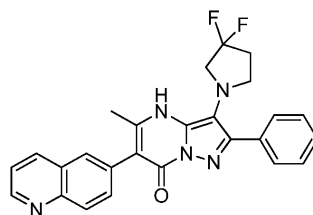


Раствор 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонитрила (соединение 314, 40 мг, 0,10 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли перексид водорода (30%, 32,5 мг, 0,96 ммоль) и гидроксид натрия (1 н., 38,4 мг, 0,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный сульфит натрия, в результате чего получали целевой продукт.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 7,55-7,46 (m, 4H), 7,34-7,02 (m, 8H), 6,86-83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H).
ЖХ-МС: m/z 436,9 (M+H) $^+$.
Соединение 316.



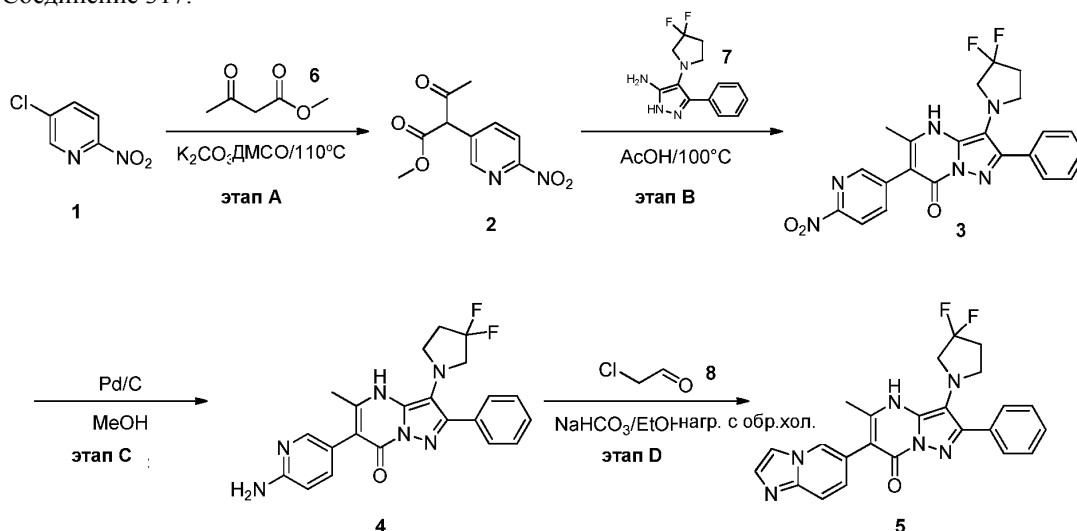
Этап А. 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



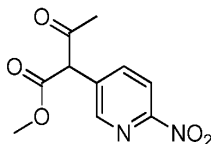
Смесь метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (184 мг, 0,76 ммоль) и 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фенил-1H-пиразол-5-амина (200 мг, 0,76 ммоль, синтезированного по схеме соединения 272) в AcOH (50 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,99 (s, 1H), 8,94 (dd, $J=4,2$, 1,6 Гц, 1H), 8,29-8,44 (m, 1H), 8,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (dd, $J=8,2$, 1,2 Гц, 2H), 7,94 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,73 (dd, $J=8,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, $J=8,2$, 4,2 Гц, 1H), 7,40-7,52 (m, 3H), 3,62 (t, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,45 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,42-2,59 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).
ЖХ-МС: m/z 458,0 (M+H) $^+$.

Соединение 317.



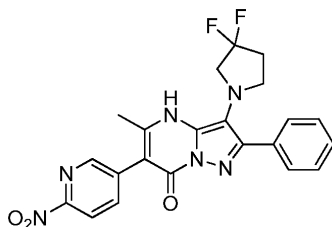
Этап А. Метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)-3-оксобутаноат.



К раствору 5-хлор-2-нитропиридина (3,2 г, 20 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли метил-3-оксобутаноат (3,5 г, 30 ммоль) и K_2CO_3 (5,5 г, 40 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до к.т., вливали в H_2O (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Экстракт промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде желтого твердого вещества (470 мг, 10% выход).

ЖХ-МС: m/z 239,0 ($M+H$)⁺.

Этап В. 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-метил-6-(6-нитропиридин-3-ил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

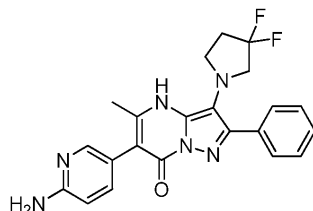


Смесь промежуточного соединения 2 (470 мг, 2,0 ммоль) и 4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-фенил-1Н-пиразол-5-амина (521 мг, 2,0 ммоль, синтезированного по схеме соединения 272) в АсОН (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH 7. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом (3×2 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде желтого твердого вещества (400 мг, 45% выход).

¹Н-ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,17 (s, 1H), 8,63-8,73 (m, 1H), 8,41 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,25 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,38-7,55 (m, 3H), 3,61 (t, J=12,8 Гц, 2H), 3,44 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 452,9 ($M+H$)⁺.

Этап С. 6-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

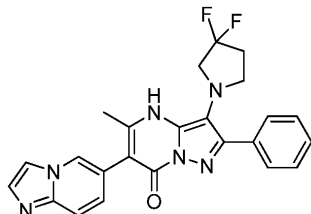


К раствору промежуточного соединения 3 (390 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли Pd/C

(10 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH 20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4 в виде желтого твердого вещества (270 мг, 74% выход).

ЖХ-МС: m/z 422,9 ($M+H$)⁺.

Этап Д. 3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-6-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

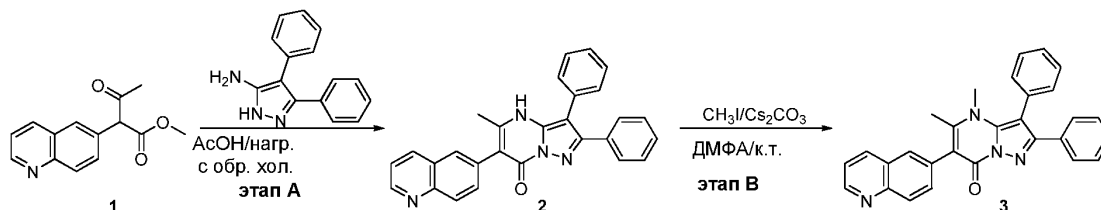


К раствору промежуточного соединения 4 (270 мг, 0,6 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 2-хлорацетальдегид (40% в воде, 0,3 мл) и $NaHCO_3$ (161 мг, 1,9 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл), промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5.

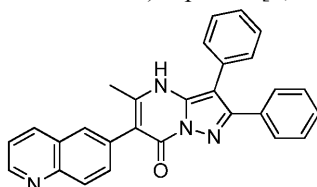
¹H-ЯМР (ДМСO-d₆): δ 12,38 (br. s., 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,04 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,96-8,01 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 3,64 (t, J=12,8 Гц, 2H), 3,47 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 446,9 ($M+H$)⁺.

Соединение 318.



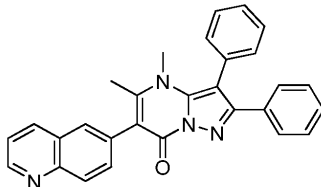
Этап А. 5-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Суспензию метил-3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,8 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (200 мг, 0,85 ммоль) в AcOH (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до достижения pH 7. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (50 мг, 62% выход).

ЖХ-МС: m/z 429,2 ($M+H$)⁺.

Этап В. 4,5-диметил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



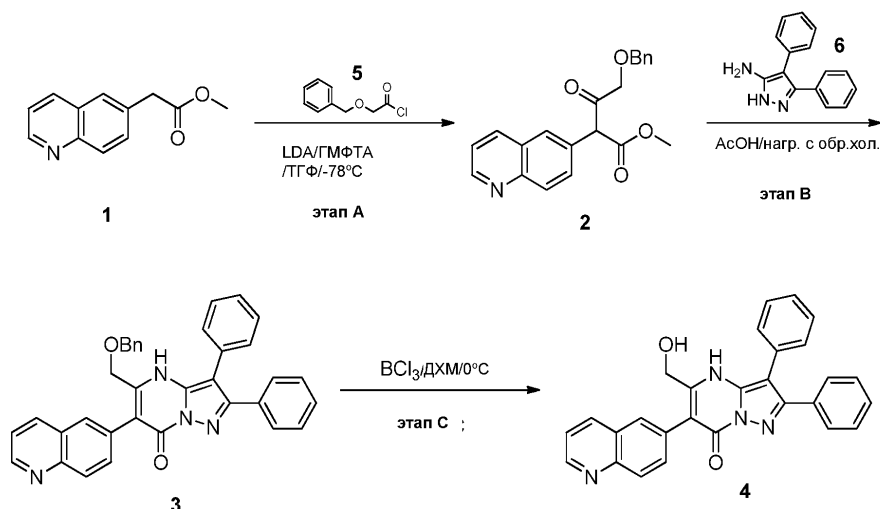
К раствору 5-метил-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (34 мг, 0,08 ммоль) и Cs_2CO_3 (26 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (2 мл) при температуре окружающей среды по каплям добавляли MeI (22 мг, 0,16 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре окружающей среды. Смесь охлаждали до к.т., промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт.

¹H-ЯМР (ДМСO-d₆): δ 8,95 (dd, J=1,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,8 Гц, 1H),

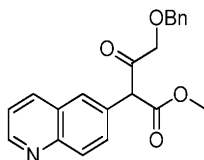
7,93 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=2,0$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=4,4$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 5H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 443,3 ($M+H$)⁺.

Соединение 319.



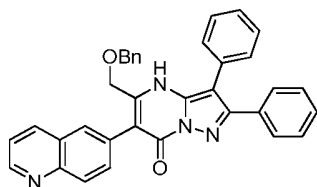
Этап А. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хиолин-6-ил)бутаноат.



К раствору метил-2-(хиолин-6-ил)ацетата (10 г, 49,7 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли по каплям LDA (диизопропиламид лития) (1,5 М в ТГФ, 39,8 мл, 59,7 ммоль) при $-30\sim-35^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $-30\sim-35^\circ\text{C}$ в течение 30 мин и добавляли по каплям 2-(бензилокси)ацетилхлорид (9,15 г, 49,7 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хиолин-6-ил)бутаноат в виде коричневого масла (13,6 г, 80% выход).

ЖХ-МС: m/z 350,2 ($M+H$)⁺.

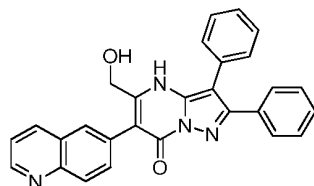
Этап В. 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хиолин-6-ил)бутаноата (8,6 г, 0,024 моль) и 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (5,64 г, 0,024 моль) растворяли в AcOH (300 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. осадок фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате чего получали 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (10 г, 78% выход) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 535,2 ($M+H$)⁺.

Этап С. Соединение 319. 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



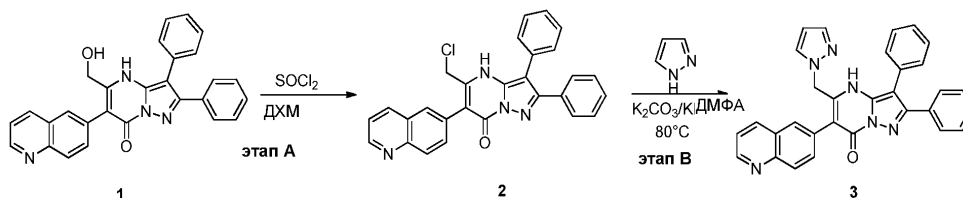
К раствору 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (10 г, 18,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли BCl_3 (25 мл, 25 ммоль, 1,0 М в ДХМ) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) и концентрировали. Остаток перемешивали с раствором бикарбоната натрия и этилацетата в течение 30 мин, в резуль-

тате чего получали 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

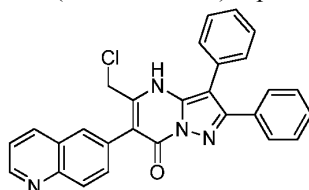
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 11,65 (br. s., 1H), 8,96 (d, $J=2,69$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=7,79$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=8,60$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (d, $J=8,87$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=4,03, 8,06$ Гц, 1H), 7,36-7,51 (m, 9H), 5,64 (br. s., 1H), 4,36 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 445,8 ($M+H$) $^+$.

Соединение 320.



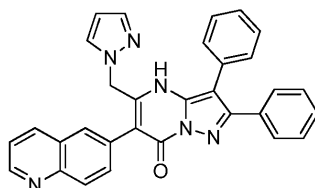
Этап А. 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К суспензии 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (соединение 319, 500 мг, 1,126 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли по каплям SOCl_2 (670 мг, 5,631 ммоль) при 0°C . Затем полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Суспензию фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:МеОН=20:1), в результате чего получали 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (300 мг).

ЖХ-МС: m/z 463,1 ($M+H$) $^+$.

Этап В. Соединение 320. 5-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

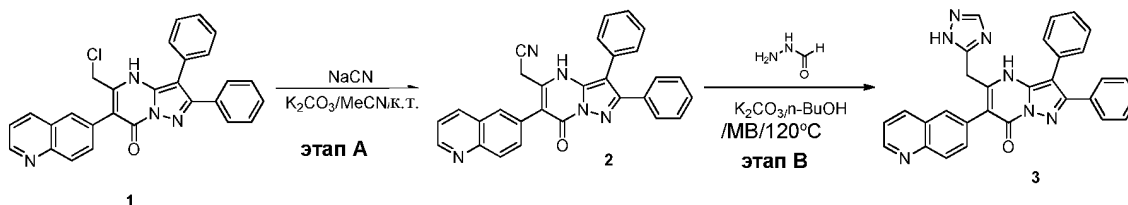


К раствору 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (100 мг, 0,22 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 1Н-пиразол (30 мг, 0,433 ммоль), K_2CO_3 (60 мг, 0,433 ммоль) и KI (5 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, в результате чего получали 5-((1Н-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

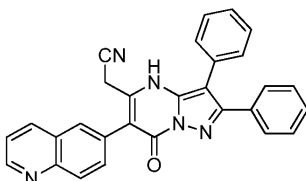
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 12,45 (br. s., 1H), 8,93 (d, $J=2,96$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=8,33$ Гц, 1H), 7,75 (br. s., 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,56 (dd, $J=4,03, 8,33$ Гц, 1H), 7,26-7,52 (m, 10H), 6,15 (s, 1H), 5,22 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 494,8 ($M+H$) $^+$.

Соединение 321.



Этап А. 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетонитрил.

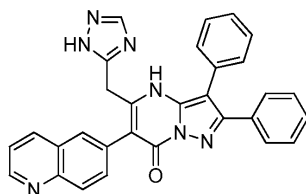


К раствору 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (син-

тезированного по схеме для соединения 320, 1 г, 22 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (600 мг, 4,33 ммоль) и NaCN (100 мг, 22 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили при помощи безводного сульфата магния и концентрировали под вакуумом досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (метанол:дихлорметан=1:10), в результате чего получали 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетонитрил (600 мг, 61% выход).

ЖХ-МС: m/z 454,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап В. Соединения 321. 5-((1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

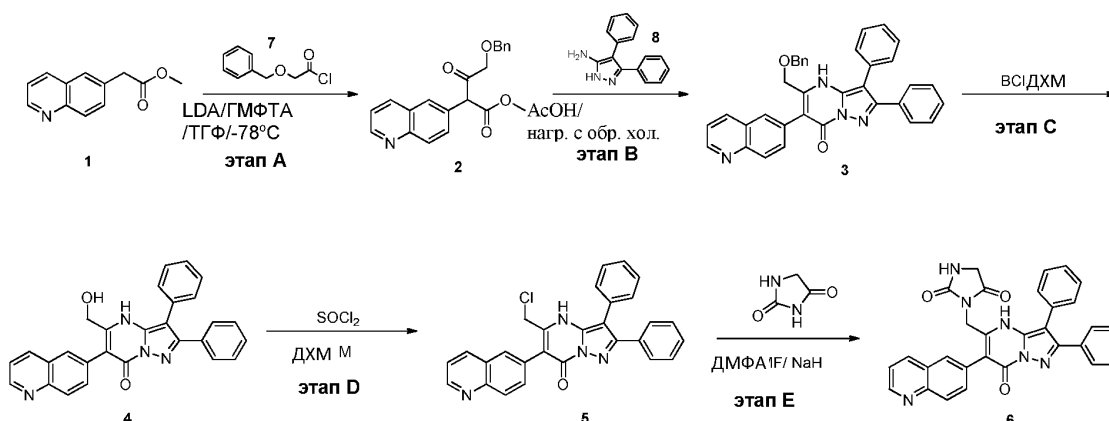


К раствору 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)ацетонитрила (170 мг, 0,375 ммоль) в бутен-1-оле (10 мл) добавляли K_2CO_3 (60 мг, 0,433 ммоль) и формогидразид (225 мг, 3,75 ммоль). Смесь перемешивали при 160°C под воздействием микроволнового излучения в течение 2 ч, в результате чего получали 5-((1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

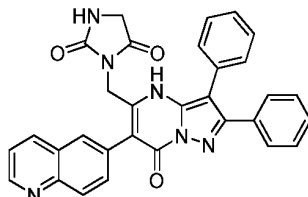
¹Н-ЯМР (DMSO-d_6): δ 9,20 (br. s., 1H), 9,03 (d, $J=7,79$ Гц, 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,24 (br. s., 2H), 7,95-8,10 (m, 2H), 7,56 (br. s., 3H), 7,25-7,51 (m, 9H), 4,17 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 495,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 322.



Этап Е. Соединение 322. 3-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион.

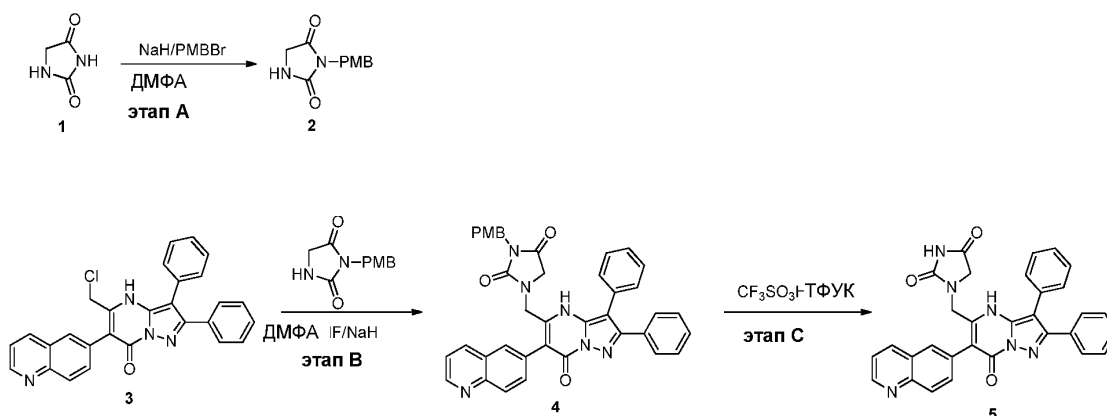


К смеси гидантоина (324 мг, 3,24 ммоль) в ДМФА (6 мл) порциями добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 143 мг, 3,56 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (150 мг, 0,324 ммоль, синтезированный по схеме соединения 278). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили соевым раствором и смешивали с этилацетатом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

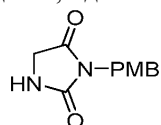
¹Н-ЯМР (400 МГц, ТФУК): δ 9,37 (d, $J=8,06$ Гц, 1H), 9,29 (d, $J=5,37$ Гц, 1H), 8,61 (br. s., 2H), 8,20-8,42 (m, 2H), 7,47-7,66 (m, 7H), 7,13-7,35 (m, 3H), 5,00 (br. s., 1H), 4,35 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 527,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 323.



Этап А. 3-(4-метоксибензил)имидазолидин-2,4-дион.

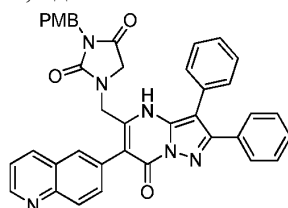


К раствору имидазолидин-2,4-диона (500 мг, 5 ммоль) в ДМФА (10 мл) порциями добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 240 мг, 6 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Затем добавляли по каплям PMBBr (1,0 г, 5 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили соевым раствором (30 мл).

Суспензию отфильтровывали. Остаток на фильтре промывали соевым раствором и этилацетатом, а затем сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (430 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 221,1 (M+H)⁺.

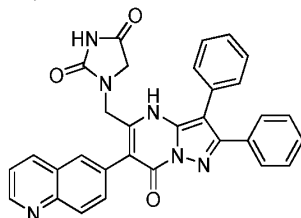
Этап В. 3-(4-метоксибензил)-1-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион.



К смеси гидантоина (124 мг, 0,562 ммоль) в ДМФА (6 мл) порциями добавляли NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 27 мг, 0,674 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (130 мг, 0,281 ммоль, синтезированный по схеме соединения 278). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили соевым раствором, а затем смешивали с этилацетатом. Смесь отфильтровывали. Остаток на фильтре очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 647,0 (M+H)⁺.

Этап С. Соединение 323. 1-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион.

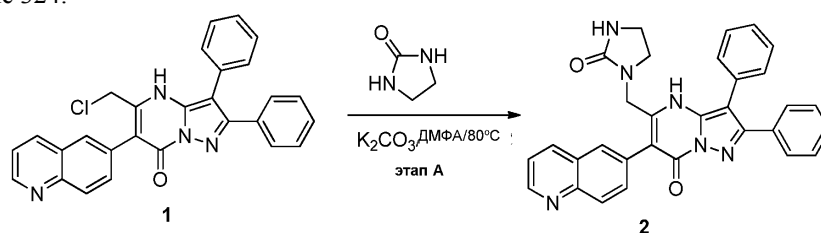


Смесь 3-(4-метоксибензил)-1-((7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)имидазолидин-2,4-диона и CF₃SO₃H (0,5 мл) в ТФУК (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ до pH 7-8, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

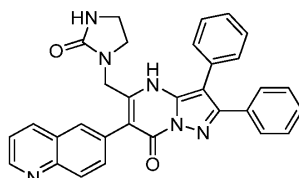
¹H-ЯМР (400 МГц, ТФУК): δ 9,34 (d, J=8,33 Гц, 1H), 9,25 (d, J=5,10 Гц, 1H), 8,49-8,64 (m, 2H), 8,34 (d, J=8,06 Гц, 1H), 8,24 (dd, J=8,06, 5,64 Гц, 1H), 7,55-7,71 (m, 6H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,43 (d, J=6,72 Гц, 2H), 4,88 (br. s., 2H), 4,27 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 527,0 (M+H)⁺.

Соединение 324.



Этап А. Соединение 324. 5-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

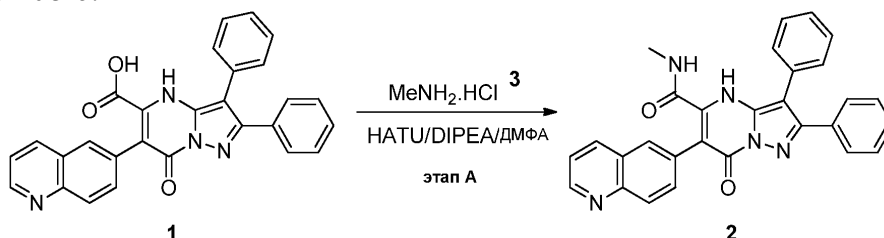


Смесь 5-(хлорметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (100 мг, 0,216 ммоль, синтезированного по схеме соединения 278), имидазолидин-2-она (93 мг, 1,08 ммоль) и K₂CO₃ (136 мг, 0,259 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали соевым раствором, а затем смешивали с этилацетатом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

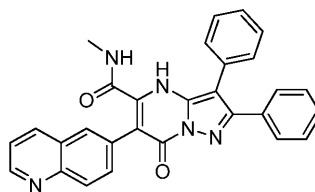
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,88 (br. s., 1H), 8,36 (d, J=7,52 Гц, 1H), 8,00 (d, J=8,06 Гц, 1H), 7,89 (br. s., 1H), 7,78 (d, J=8,33 Гц, 1H), 6,95-7,68 (m, 11H), 6,19 (br. s., 1H), 4,09-4,33 (m, 2H), 3,58 (br. s., 2H), 3,21 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 513,0 (M+H)⁺.

Соединение 325.



Этап А. 3-(3-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2-фенил-6-(хинолин-6-ил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

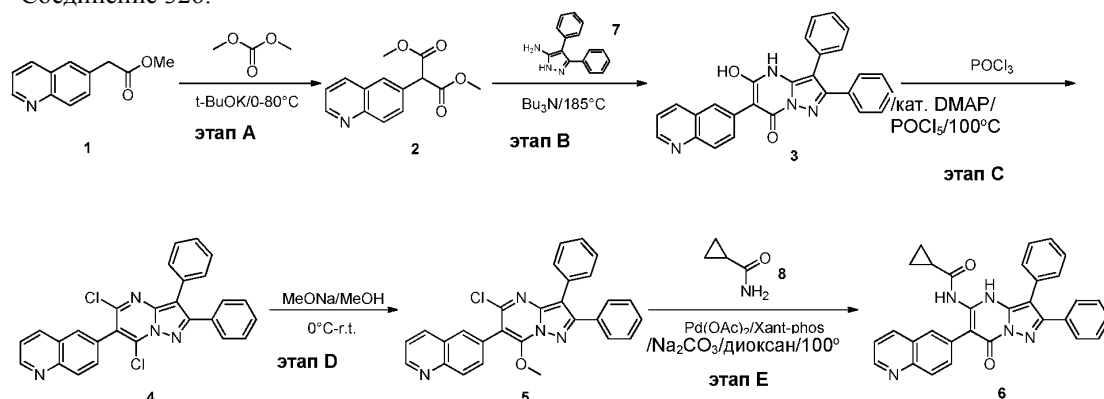


К раствору 7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропирозоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (синтезированной по схеме для соединения 329, 100 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли метанамина гидрохлорид (16 мг, 0,2 ммоль), O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (91 мг, 0,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (65 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Экстракты промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2.

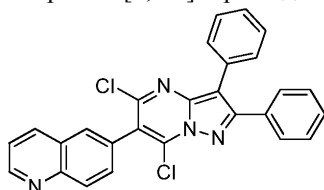
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,00 (br. s., 1H), 8,92-9,12 (m, 1H), 8,65 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,07-8,15 (m, 1H), 8,05 (br. s., 1H), 7,86 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,28-7,39 (m, 5H), 2,44 (d, J=4,6 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 472,2 (M+H)⁺.

Соединение 326.



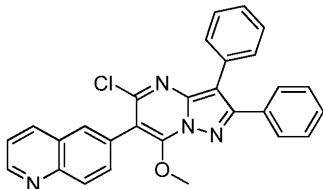
Этап С. 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил.



Раствор 2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5,7(4Н,6Н)-диона (18 г, 42 ммоль, соединение 275), DMAP (диметиламинопиридина) (1 г) и PCl_5 (80 мг) в POCl_3 (180 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом. Остаток охлаждали до 0°C. Добавляли MeOH (60 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (450 мл), промывали насыщенным NaHCO_3 (150 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил (13 г), который использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 467,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап D. 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил.

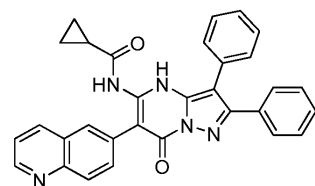


К раствору 6-(5,7-дихлор-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинила (13,0 г, неочищенного, 27,8 ммоль) в ДХМ/MeOH (200 мл, 1:1), охлажденного при 0°C, по каплям добавляли метоксид натрия (14,9 мл, 5,0 М в метаноле). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl (150 мл) чтобы остановить реакцию. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (500 мл), промывали соевым раствором (150 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (ДХМ/MeOH= 40:1), в результате чего получали 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинил (9,0 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО- d_6): δ 9,01 (dd, $J=4,2$, 1,7 Гц, 1H), 8,45-8,52 (m, 1H), 8,13-8,21 (m, 2H), 7,88 (dd, $J=8,6$, 1,9 Гц, 1H), 7,59-7,68 (m, 3H), 7,42-7,48 (m, 7H), 7,34-7,41 (m, 1H), 4,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 463,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап E. N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хиолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)циклопропанкарбоксамид.

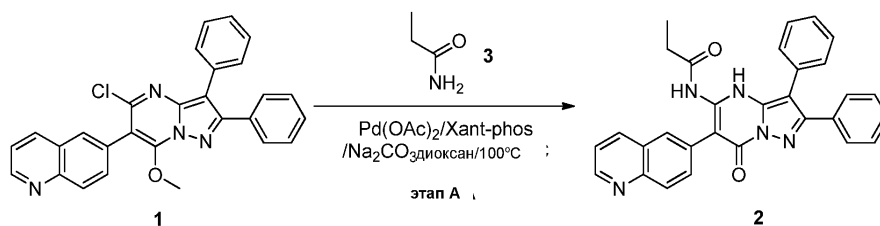


Смесь 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хиолинила (100 мг, 0,216 ммоль), циклопропанкарбоксамид (55,2 мг, 0,65 ммоль), ацетата палладия (II) (9,7 мг, 0,04 ммоль), Xantphos (37,5 мг, 0,06 ммоль) и карбоната натрия (140,8 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 12 ч, в результате чего получали целевой продукт.

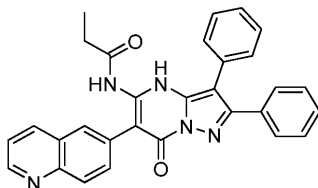
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 9,41-9,31 (m, 2H), 8,73-8,72 (m, 1H), 8,47-8,32 (m, 1H), 7,80-7,38 (m, 14H), 1,15-1,32 (т., 5H).

ЖХ-МС: m/z 498,2 (M+H)⁺.

Соединение 327.



Этап А. N-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)пропионамид.

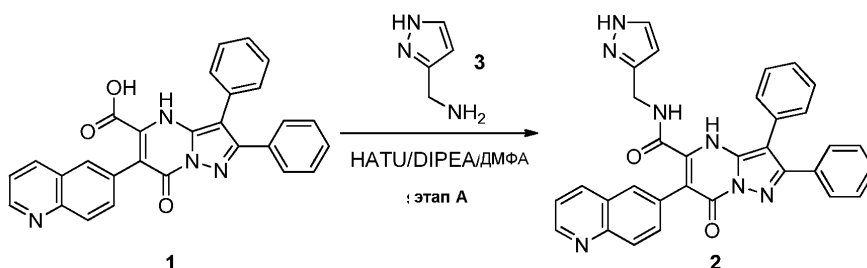


Смесь 6-(5-хлор-7-метокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)хинолинила (синтезированного по схеме для соединения 326, 100 мг, 0,216 ммоль), пропионамида (47,4 мг, 0,65 ммоль), ацетата палладия (II) (9,7 мг, 0,04 ммоль), Xantphos (37,5 мг, 0,06 ммоль) и карбоната натрия (140,8 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 12 ч, в результате чего получали целевой продукт.

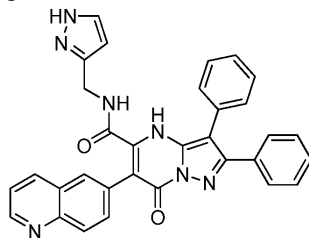
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,92 (br. s., 1H), 10,08 (s, 1H), 8,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (dd, J=1,6 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=4,4 Гц, 4,0 Гц, 4H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,39-7,35 (m, 6H), 2,28 (dd, J=7,6 Гц, 7,2 Гц, 2H), 0,94 (t, J=7,6 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 486,8 (M+H)⁺.

Соединение 328.



Этап А. N-((1H-пиразол-3-ил)метил)-7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид.

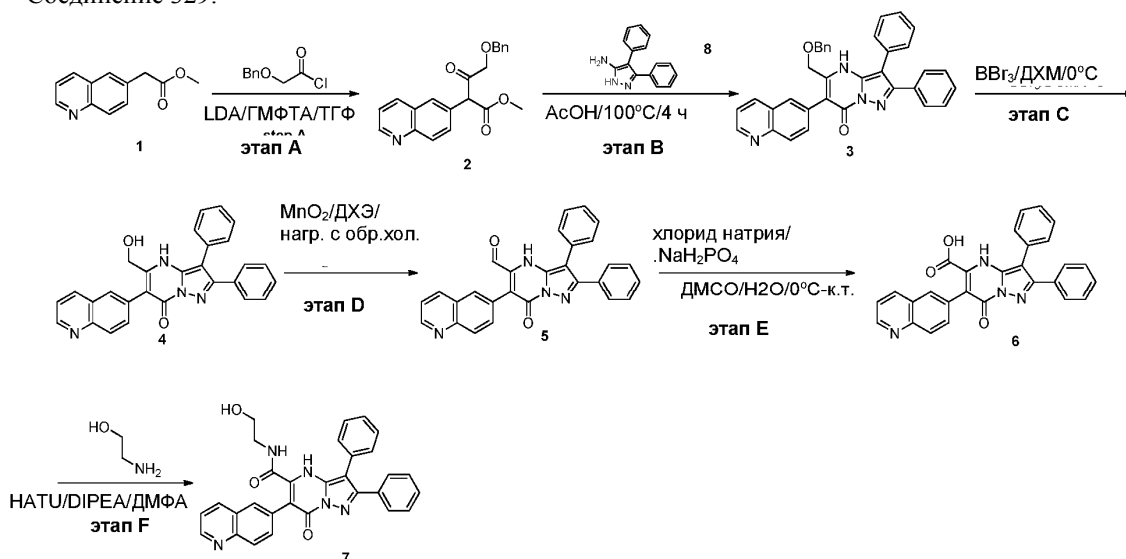


К раствору 7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты (синтезированной по схеме для соединения 329, 100 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (1H-пиразол-3-ил)метанамин (23 мг, 0,2 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-третрамилурония гексафторфосфат (91 мг, 0,2 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (65 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Экстракты промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединения 2.

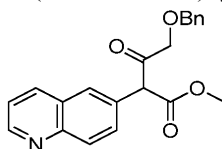
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,51 (br. s., 1H), 8,85 (br. s., 1H), 8,54-8,94 (m, 1H), 8,18 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,82-7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40-7,66 (m, 6H), 7,11-7,40 (m, 7H), 5,85 (br. s., 1H), 4,22 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 538,3 (M+H)⁺.

Соединение 329.



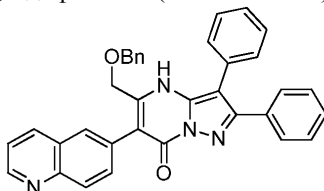
Этап А. Метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноат.



К раствору метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (10,0 г, 49,7 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям LDA (диизопропиламид лития) (2,0 моль/л в ТГФ, 29,8 мл) и ГМФТА (1,8 г, 9,9 ммоль) при -78°C . После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем смесь охлаждали до -78°C . Медленно добавляли 2-(бензилокси)ацетилхлорид (11,0 г, 59,6 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (60 мл), нейтрализовали раствором NH_4Cl , экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир=1/4), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 (8,6 г, 48% выход).

ЖХ-МС: m/z 350,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

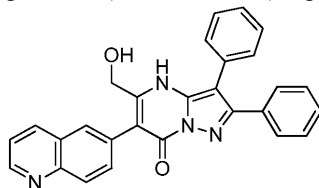
Этап В. 5-((бензилокси)метил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь метил-4-(бензилокси)-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (8,6 г, 24,6 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (5,8 г, 24,6 ммоль) в AcOH (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т., осадок фильтровали, промывали этилацетатом (3×10 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3 в виде желтого твердого вещества (10,0 г, 78% выход).

ЖХ-МС: m/z 535,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. 5-(гидроксиметил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

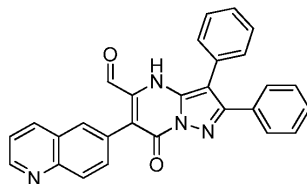


К раствору промежуточного соединения 3 (10,0 г, 18,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли BCl_3 (1,0 моль/л в ДХМ, 25 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакцию гасили метанолом (MeOH) и выпаривали. Остаток перемешивали с 10% водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и этилацетатом (10 мл) в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом (3×2 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 4 (8,0 г,

96% выход).

ЖХ-МС: m/z 445,1 (M+H)⁺.

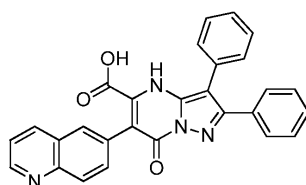
Этап D. 7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбальдегид.



К раствору промежуточного соединения 4 (4,4 г, 10 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (50 мл) добавляли MnO₂ (8,7 г, 100 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5 в виде коричневого твердого вещества (1,5 г, 34% выход).

ЖХ-МС: m/z 443,1 (M+H)⁺.

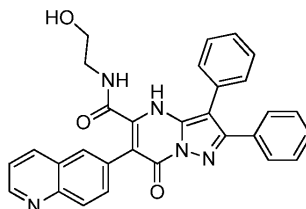
Этап E. 7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота.



К раствору промежуточного соединения 5 (415 мг, 0,9 ммоль) и NaH₂PO₄ (702 мг, 4,5 ммоль) в ДМСО/Н₂О (5/5 мл) добавляли хлорит натрия (203 мг в 1 мл Н₂О, 2,3 ммоль) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и вливали в Н₂О (10 мл). Осадок отфильтровывали, промывали метанолом (MeOH) (3×1 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6 в виде коричневого твердого вещества (300 мг, 73%).

ЖХ-МС: m/z 459,1 (M+H)⁺.

Этап F. N-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксамид.

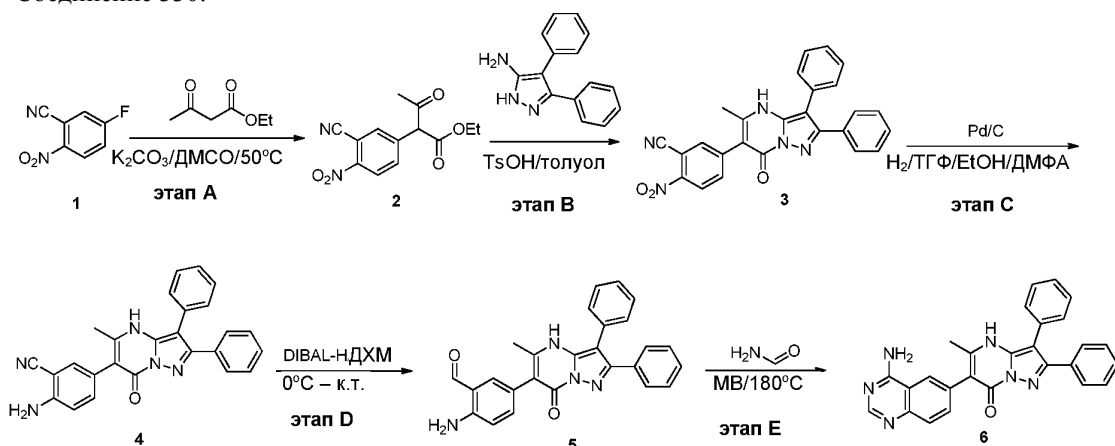


К раствору промежуточного соединения 6 (140 мг, 0,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-аминоэтанол (22 мг, 0,4 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (137 мг, 0,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (97 мг, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл). Экстракты промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7.

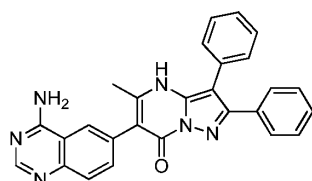
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,81 (br. s., 1H), 8,24 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,18 (br. s., 1H), 7,75-7,94 (m, 3H), 7,44-7,57 (m, 5H), 7,35 (br. s., 3H), 7,29 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,10 (d, J=5,6 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 502,2 (M+H)⁺.

Соединение 330.



Этап Е. Соединение 330. 6-(4-аминохинозалин-6-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

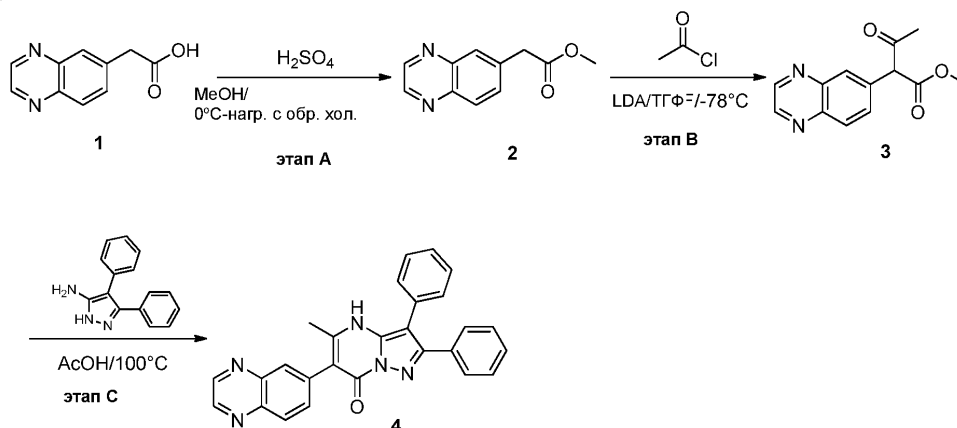


Смесь промежуточного соединения 5 (170 мг, 0,41 ммоль, синтезированного по схеме соединения 245) и формамида (5 мл) перемешивали при 180°C в течение 2 ч под воздействием микроволнового излучения. Смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6.

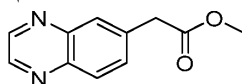
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,63 (m, 4H), 7,53-7,24 (m, 11H), 2,23 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 445,1 (M+H)⁺.

Соединение 331.



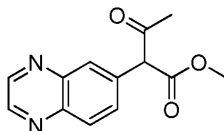
Этап А. Метил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетат.



К 2-(хиноксалин-6-ил)уксусной кислоте (1,0 г, 5,31 ммоль) в метаноле (20 мл) медленно добавляли конц. H₂SO₄ (1,0 мл) при 0°C и нагревали смесь с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли остаток в этилацетате. Органический раствор промывали насыщенным водным NaHCO₃ и соевым раствором, сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат=4/1, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (0,47 г, 43% выход).

ЖХ-МС: m/z 203,2 (M+H)⁺.

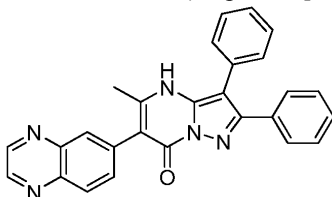
Этап В. Метил-3-оксо-2-(хиноксалин-6-ил)бутаноат.



К раствору метилметил-2-(хиноксалин-6-ил)ацетата (0,45 г, 2,23 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в ТГФ, 1,4 мл, 2,90 ммоль) при -40°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (0,17 мл, 2,33 ммоль). Затем смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 10 ч. Смесь медленно вливали в насыщенный вод. NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (0,40 г, 88% выход).

ЖХ-МС: m/z 245,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап С. 5-метил-2,3-дифенил-6-(хиноксалин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

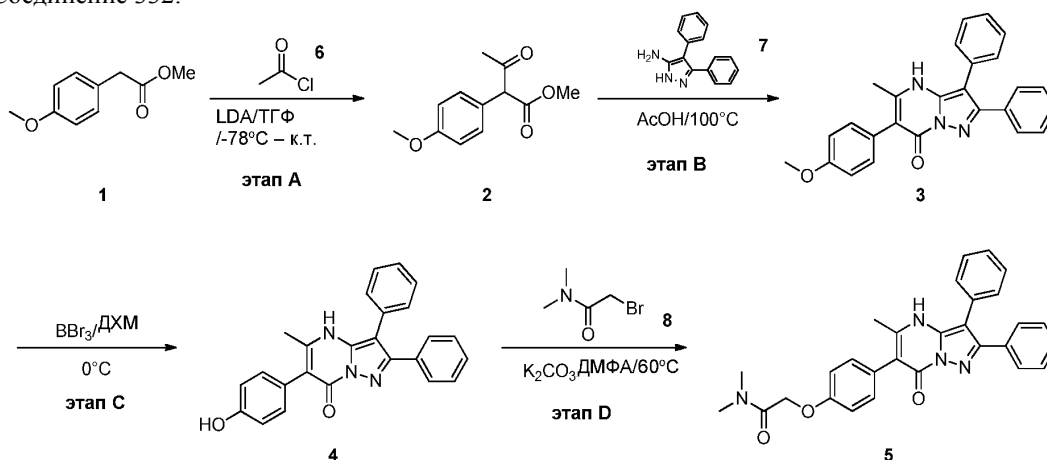


Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (100 мг, 0,42 ммоль) и метилметил-3-оксо-2-(хиноксалин-6-ил)бутаноата (135 мг, 0,55 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После удаления AcOH добавляли 10% NaHCO_3 , в результате чего получали целевой продукт.

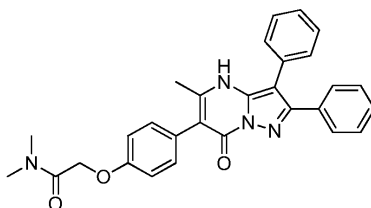
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12,05 (br. s., 1H), 8,95 (dd, $J=1,6$ Гц, 2,0 Гц, 2H), 8,12 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,06 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,90 (dd, $J=1,6$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=3,6$ Гц, 2,4 Гц, 2H), 7,44-7,28 (m, 8H), 2,26 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 430,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 332.



Этап D. N,N-диметил-2-(4-(5-метил-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)фенокси)ацетамид.

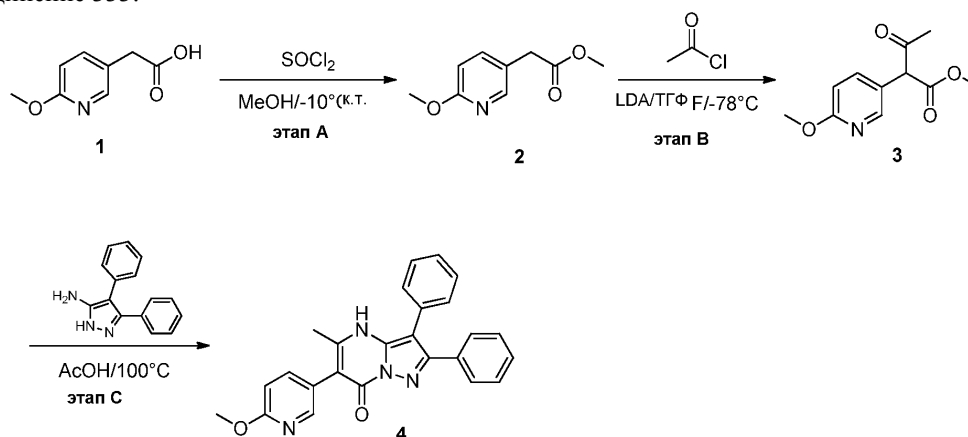


К раствору промежуточного соединения 4 (80 мг, 0,2 ммоль, соединение 237) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-бром-N,N-диметилацетамид (34 мг, 0,2 ммоль) и K_2CO_3 (56 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь вливали в H_2O (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 \times 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 5.

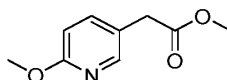
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,88 (br. s., 1H), 7,39-7,49 (m, 5H), 7,28-7,38 (m, 5H), 7,23 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,96 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 480,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 333.



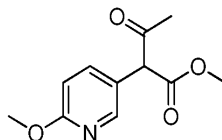
Этап А. Метил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетат.



К 2-(6-метоксипиридин-3-ил)уксусной кислоте (1,0 г, 5,98 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли тионилхлорид (4,0 мл, 55,1 ммоль) при -10°C и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли остаток в ДХМ. Раствор промывали насыщенным водным NaHCO_3 и соевым раствором, сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат=4/1, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (1,0 г, 92% выход).

ЖХ-МС: m/z 182,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

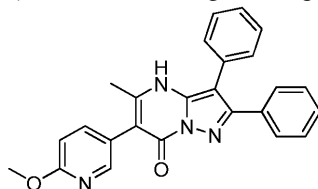
Этап В. Метил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксобутаноат.



К раствору метил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)ацетата (0,5 г, 2,76 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2,0 М в ТГФ, 1,8 мл, 3,58 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли по каплям ацетилхлорид (0,2 мл, 3,31 ммоль). Затем смесь медленно нагревали до КТ и перемешивали в течение 10 мин. Смесь медленно вливали в насыщенный вод. NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого масла (0,76 г, неочищенного), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 224,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Этап С. 6-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

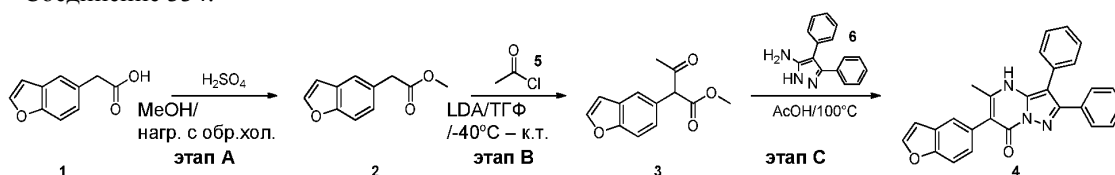


Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (150 мг, 1,06 ммоль) и метил-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксобутаноата (309 мг, 1,38 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После удаления AcOH при пониженном давлении добавляли 10% NaHCO_3 , в результате чего получали целевой продукт.

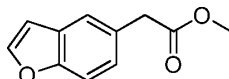
^1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 12,01 (br. s., 1H), 8,13 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J=2,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (m, 5H), 7,33 (dd, $J=1,6$ Гц, 1,6 Гц, 5H), 6,91 (dd, $J=0,4$ Гц, 0,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 409,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Соединение 334.



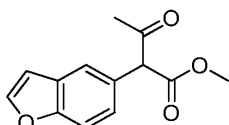
Этап А. Метил-2-(бензофуран-5-ил)ацетат.



К раствору 2-(бензофуран-5-ил)уксусной кислоты (350 мг, 2 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли одну каплю концентрированной H_2SO_4 . Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл), промывали 10% водным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором, сушили при помощи безводного $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде бесцветного масла (340 мг, 90% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 191,0 ($M+H$)⁺.

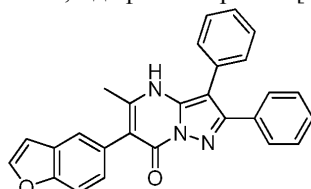
Этап В. Метил-2-(бензофуран-5-ил)-3-оксобутаноат.



К раствору промежуточного соединения 2 (340 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли LDA (диизопропиламид лития) (2 моль/л в ТГФ, 1,1 мл) при $-40^\circ C$. После перемешивания смеси при $-40^\circ C$ в течение 30 мин добавляли по каплям ацetylхлорид (173 мг, 2,2 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенное промежуточное соединение 3 в виде желтого масла (250 мг, 60% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 233,0 ($M+H$)⁺.

Этап С. 6-(бензофуран-5-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

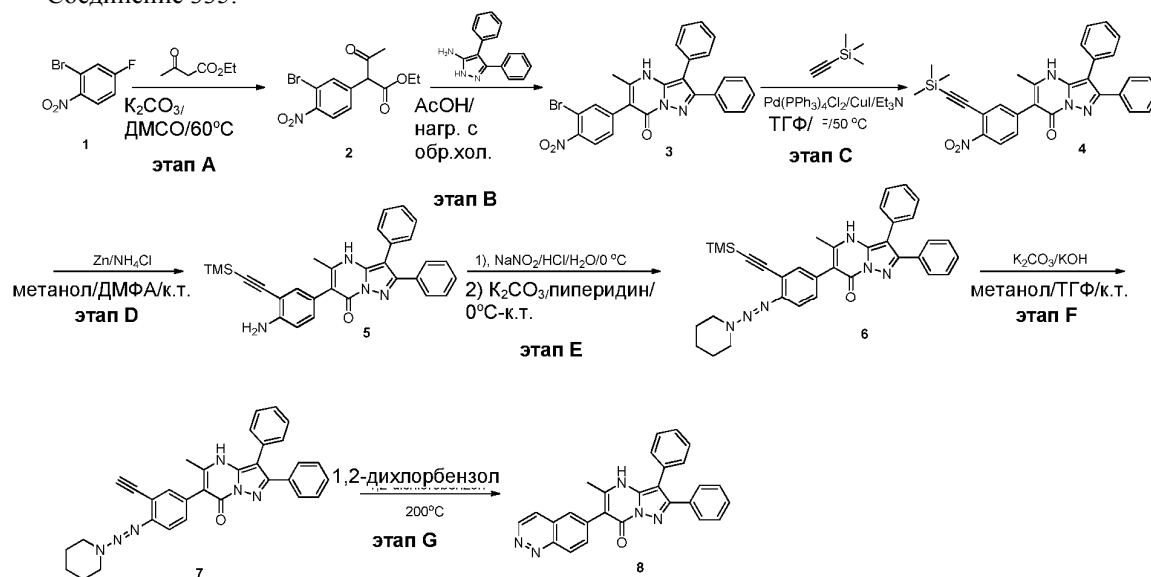


Смесь промежуточного соединения 3 (110 мг, 0,47 ммоль) и 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (120 мг, 0,51 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при $100^\circ C$ в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., в результате чего получали целевой продукт 4.

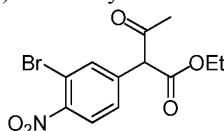
1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 11,94 (br. s., 1H), 8,04 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,38-7,48 (m, 5H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,25 (dd, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 418,0 ($M+H$)⁺.

Соединение 335.



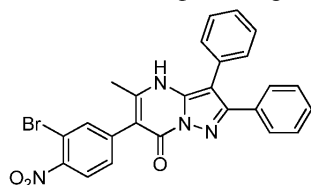
Этап А. Этил-2-(3-бром-4-нитрофенил)-3-оксобутаноат.



2-бром-4-фтор-1-нитробензол (6,6 г, 30 ммоль), этил-3-оксобутаноат (7,8 г, 60 ммоль) и K_2CO_3 (12,46 г, 90 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь подкисляли 1 М соляной кислотой до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (50мл×3). Органический слой сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=3/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (7,6 г, 77% выход).

ЖХ-МС: m/z 331,2 ($M+H$)⁺.

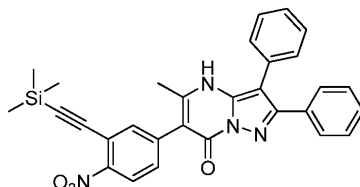
Этап В. 6-(3-бром-4-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Суспензию 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (4,6 г, 19,6 ммоль) и этил-2-(3-бром-4-нитрофенил)-3-оксобутаноата (7,2 г, 21,8 ммоль) в AcOH (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин в защитной атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до достижения pH 7. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали петролейным эфиром и сушили, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (9,0 г, 92% выход).

ЖХ-МС: m/z 502,2 ($M+H$)⁺.

Этап С. 5-метил-6-(4-нитро-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

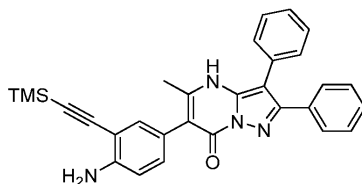


Суспензию 6-(3-бром-4-нитрофенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (3,0 г, 6,0 ммоль), этинилтриметилсилана (1,18 г, 12,0 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (42 мг, 0,6 ммоль), CuI (228 мг, 1,2 ммоль) и триэтиламина (15 мл, 18,0 ммоль) в THF (50 мл) нагревали до 50°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикаге-

лем, используя для элюирования ДХМ/МеОН (40/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (2,3 г, 74% выход).

ЖХ-МС: m/z 519,2 (M+H)⁺.

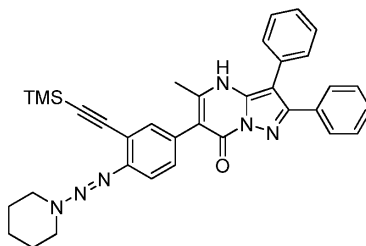
Этап D. 6-(4-амино-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К суспензии 5-метил-6-(4-нитро-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (2,3 г, 4,4 ммоль) в ДМФА/МеОН (20 мл/30 мл) добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и порошок цинка (2,88 г, 44,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования ДХМ/МеОН (20/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (600 мг, 28% выход).

ЖХ-МС: m/z 489,2 (M+H)⁺.

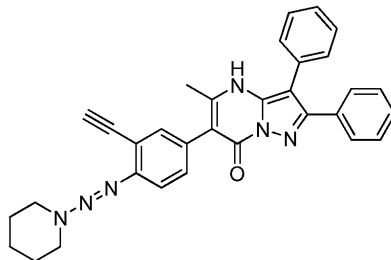
Этап E. 5-метил-6-(4-нитро-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



В суспензию 6-(4-амино-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (120 мг, 0,24 ммоль) в смеси ацетонитриле/вода (1,4/0,7 мл) добавляли конц. хлороводородную кислоту (0,2 мл, 2,4 ммоль) при 0°C. Затем медленно вводили раствор нитрита натрия (25 мг, 0,37 ммоль) в воде (2 мл), поддерживая температуру ниже 0°C. После добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем смесь медленно добавляли к перемешиваемому раствору пиперидина (137 мг, 1,62 ммоль) и карбоната калия (260 мг, 1,88 ммоль) в смеси ацетонитрил/вода (2 мл/1 мл) при 0°C. Полученной смеси давали нагреться до к.т. в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем, используя для элюирования ДХМ/МеОН (20/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (140 мг, 99% выход).

ЖХ-МС: m/z 585,3 (M+H)⁺.

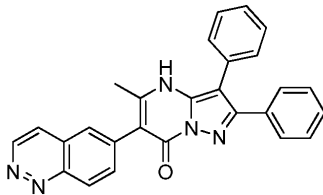
Этап F. 6-(3-этинил-4-(пиперидин-1-илдiazенил)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К смеси 5-метил-6-(4-нитро-3-((триметилсилил)этинил)фенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (50 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ/МеОН (0,85 мл/0,17 мл) добавляли карбонат калия (117 мг, 0,85 ммоль) и гидроксид калия (50 мг, 0,09 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали при помощи колонки с силикагелем, используя для элюирования ДХМ/МеОН (25/1), в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (30 мг, 50% выход).

ЖХ-МС: m/z 513,2 (M+H)⁺.

Этап G. 6-(3-этинил-4-(пиперидин-1-илдiazенил)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

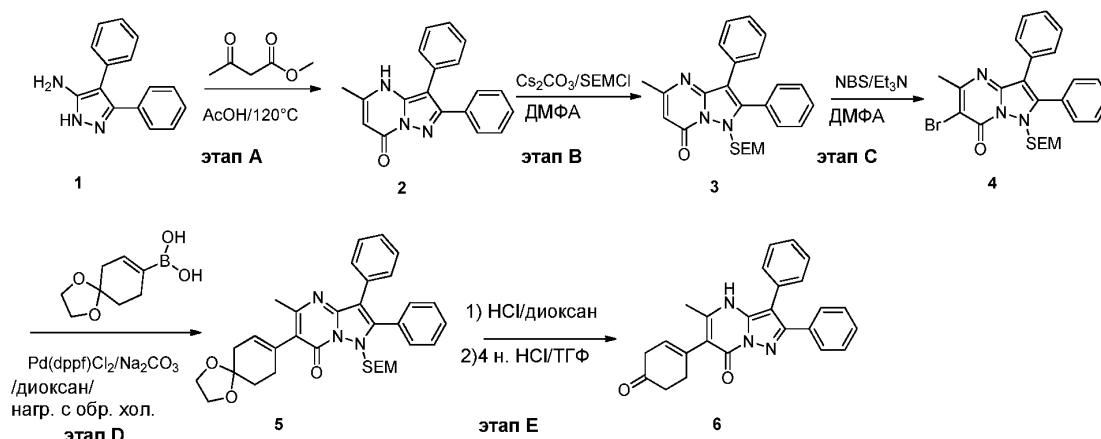


Смесь 6-(3-этинил-4-(пиперидин-1-илдiazенил)фенил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (30 мг, 0,006 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (2 мл) нагревали при 200°C в течение 16 ч, в результате чего получали целевой продукт.

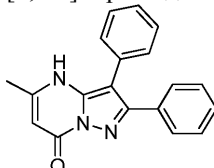
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,05 (br. s., 1H), 9,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (d, J=6,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98 (dd, J=2,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,48-7,31 (m, 10H), 2,27 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 430,2 (M+H)⁺.

Соединение 336.



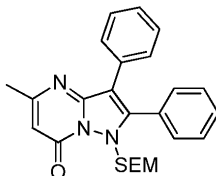
Этап A. 5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 3,4-дифенил-1H-пиразол-5-амина (3 г, 12,8 ммоль, 1 экв.) и метил-3-оксобутаноата (2,96 г, 25,5 ммоль) в AcOH (20 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и фильтровали, в результате чего получали неочищенное твердое вещество, которое промывали этилацетатом, в результате чего получали целевой продукт 5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он (3,5 г).

ЖХ-МС: m/z 302,1 (M+H)⁺.

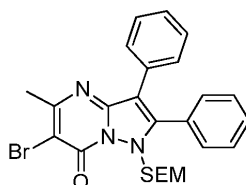
Этап B. 5-метил-2,3-дифенил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.



К смеси 5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (3,5 г, 11,6 ммоль), Cs₂CO₃ (7,58 г, 23,2 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,3 г, 13,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (H₂O) (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10:1), в результате чего получали целевой продукт (3,19 г).

ЖХ-МС: m/z 432,3 (M+H)⁺.

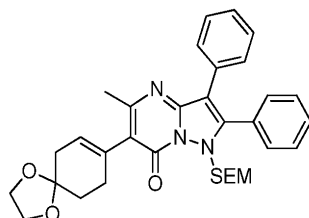
Этап С. 6-бром-5-метил-2,3-дифенил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.



К раствору 5-метил-2,3-дифенил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (3,1 г, 7,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) и триэтиламина (1,45 г, 14,58 ммоль) добавляли по каплям БСИ (1,4 г, 7,9 ммоль) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=10/1), в результате чего получали 6-бром-5-метил-2,3-дифенил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он (3 г, 82% выход).

ЖХ-МС: m/z 510,1 (M+H)⁺.

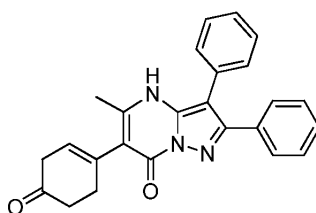
Этап D. 5-метил-2,3-дифенил-6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ен-8-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он.



К раствору 6-бром-5-метил-2,3-дифенил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (400 мг, 0,786 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ен-8-илбороновой кислоты (251 мг, 0,943 ммоль) в смеси диоксан/Н₂O (26/9 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлорид - дихлорметан (57 мг, 0,078 ммоль) и карбонат натрия (166 мг, 1,57 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=1/20), в результате чего получали 5-метил-2,3-дифенил-6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ен-8-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-он (100 мг, 22,3% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 570,2 (M+H)⁺.

Этап E. Соединение 336. 5-метил-6-(4-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

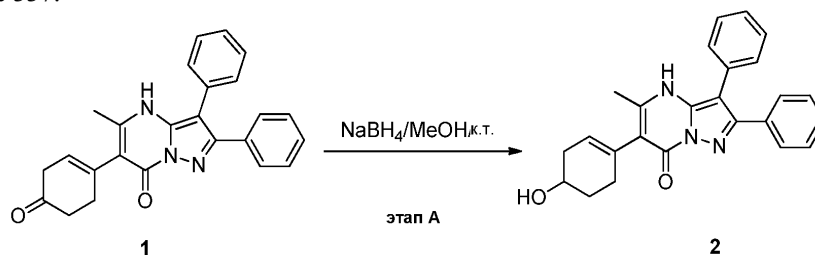


Смесь 5-метил-2,3-дифенил-6-(1,4-диоксаспиро[4,5]дек-7-ен-8-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1H)-она (100 мг, 0,176 ммоль) в смеси HCl/диоксан (1,5 мл, 4 M) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали под вакуумом досуха. Полученный остаток растворяли в 4 н. HCl и ТГФ (10 мл) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч, в результате чего получали 5-метил-6-(4-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

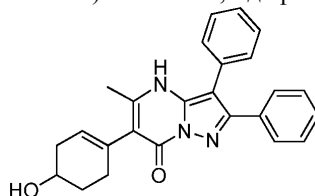
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 11,81 (br. s., 1H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,28-7,35 (m, 5H), 5,65-5,74 (m, 1H), 3,02 (br. s., 2H), 2,53-2,70 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 396,1 (M+H)⁺.

Соединение 337.



Этап А. 6-(4-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

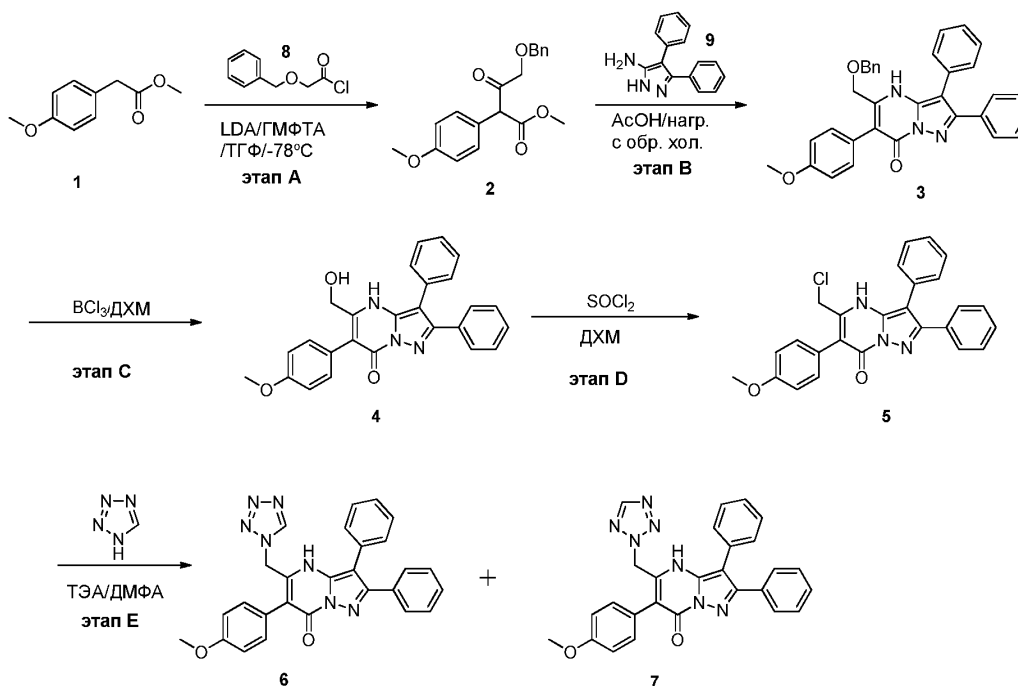


К раствору 5-метил-6-(4-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 336, 20 мг, 0,05 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH_4 (2,3 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (10мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали 6-(4-гидроксициклогекс-1-ен-1-ил)-5-метил-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

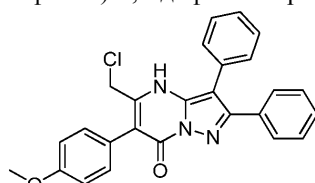
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 11,71 (br. s., 1H), 7,37-7,46 (m, 5H), 7,24-7,35 (m, 6H), 5,48 (br. s., 1H), 4,69 (d, $J=4,03$ Гц, 1H), 3,82 (br. s., 1H), 2,29-2,43 (m, 2H), 2,27 (s, 4H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 1H).

ЖХ-МС: m/z 398,2 (M+H) $^+$.

Соединение 338 и соединение 339.



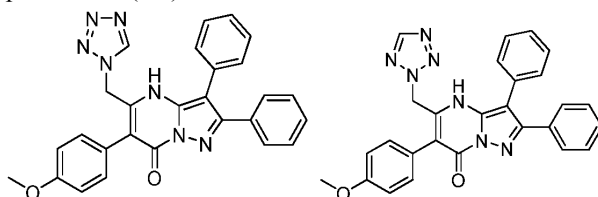
Этап D. 5-(хлорметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



К суспензии 5-(гидроксиметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (88 г, 0,208 моль, соединение 221) в DXМ (500 мл) добавляли через воронку SOCl_2 (120 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Осевшие вещества фильтровали, промывали этилацетатом и суши-

ли под вакуумом, в результате чего получали 5-(хлорметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (110 г) в виде беловатого твердого вещества, который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

Этап Е. Соединение 338 и соединение 339. 5-((1Н-тетразол-1-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и 5-((2Н-тетразол-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 5-(хлорметил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,453 ммоль), 1Н-тетразола (63,4 мг, 0,905 ммоль) и ТЭА (229 мг, 2,263 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 5-((1Н-тетразол-1-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он и 5-((2Н-тетразол-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

Соединение 338. 5-((1Н-тетразол-1-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,97 (br. s., 1H), 7,19-7,44 (m, 4H), 7,07-7,18 (m, 5H) 6,85-7,07 (m, 5H), 6,36-6,82 (m, 1H), 5,74-5,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

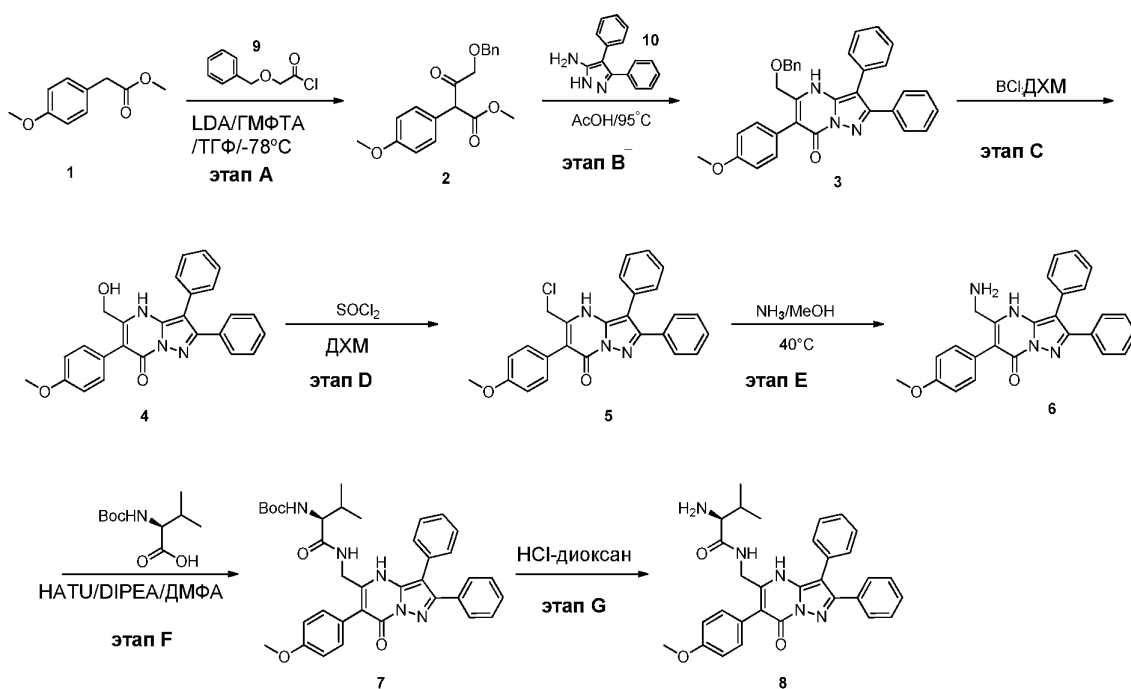
ЖХ-МС: m/z 476,1 (M+H)⁺.

Соединение 339. 5-((2Н-тетразол-2-ил)метил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

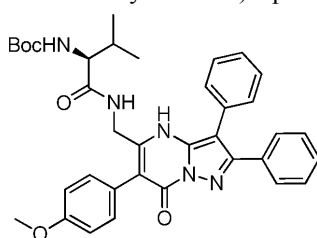
¹Н-ЯМР (400 МГц, ТФУК): δ 9,32 (br. s., 1H), 7,61 (br. s., 6H), 7,51 (br. s., 2H), 7,32-7,47 (m, 4H), 7,25 (br. s., 2H), 5,99 (br. s., 2H), 4,08 (br. s., 3H).

ЖХ-МС: m/z 476,0 (M+H)⁺.

Соединение 340.



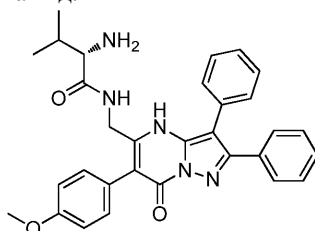
Этап F. (S)-трет-бутил-(1-(((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)метил)амино)-3-метил-1-оксобутен-2-ил)карбамат.



К раствору промежуточного соединения 6 (соединение 222, 200 мг, 0,45 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилмасляную кислоту (117 мг, 0,54 ммоль), O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (258 мг, 0,68 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (116 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Экстракты промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 7 в виде белого твердого вещества (230 мг, 82% выход).

ЖХ-МС: m/z 622,2 (M+H)⁺.

Этап G. (S)-2-амино-N-((6-(4-метоксифенил)-7-оксо-2,3-дифенил-4,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)метил)-3-метилбутанамид.

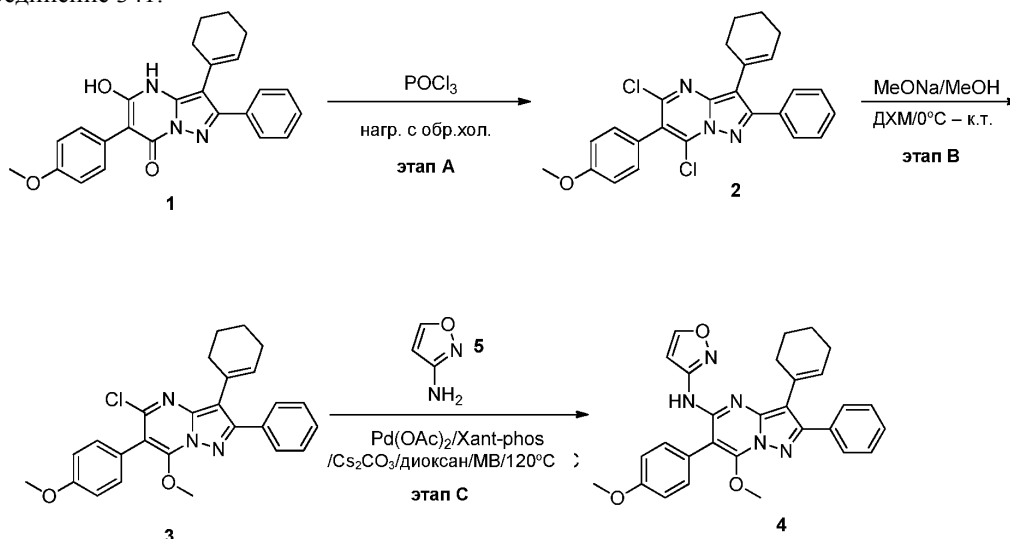


Раствор промежуточного соединения 7 (180 мг, 0,29 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (8 мл) перемешивали при 0°C к.т. в течение 1 ч, а затем при к.т. в течение 3 ч. Растворитель и другие летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали NaHCO₃ (2 моль/л, 10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение 8.

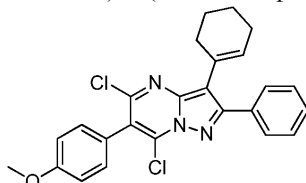
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 8,45 (br. s., 1H), 7,50 (t, J=8,2 Гц, 4H), 7,31 (br. s., 3H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,94 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,18 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J=15,6 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 (d, J=5,0 Гц, 1H), 2,06 (dd, J=12,4, 6,6 Гц, 1H), 0,91 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,85 (d, J=6,8 Гц, 3H).

ЖХ-МС: m/z 522,2 (M+H)⁺.

Соединение 341.



Этап A. 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин.

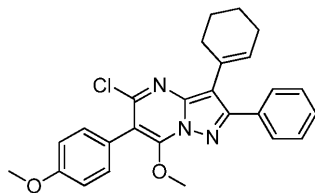


Раствор 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-5-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (синтезированного по схеме для соединения 279, 47,0 г, 104 ммоль) в оксихлориде фосфора (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток медленно добавляли к метанолу (100 мл), охлажденному при 0°C. Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин (50 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,70 (d, J=4,57 Гц, 4H) 2,20 (br. s., 4H) 3,84 (s, 4H) 5,87 (br. s., 1H) 7,10 (d, J=8,60 Гц, 2H) 7,36-7,56 (m, 5H) 7,82 (d, J=7,25 Гц, 2H).

ЖХ-МС: m/z 450,2 ($M+H$)⁺.

Этап В. 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин.

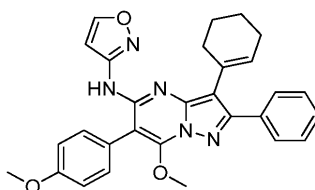


К раствору 5,7-дихлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (40 г, 88 ммоль) в дихлорметане (400 мл) при 0°C по каплям добавляли метоксид натрия (30% в метаноле, 80 г). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл) три раза. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в MeOH (50 мл). Осевшие вещества собирали фильтрацией, промывали метанолом (MeOH) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин (36 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,78-7,91 (m, 2H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,33-7,42 (m, J=8,9 Гц, 2H), 7,00-7,14 (m, J=8,9 Гц, 2H), 5,83 (br. s., 1H), 4,14 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,20 (d, J=5,9 Гц, 4H), 1,61-1,77 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 446,1 ($M+H$)⁺.

Этап С. N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин.

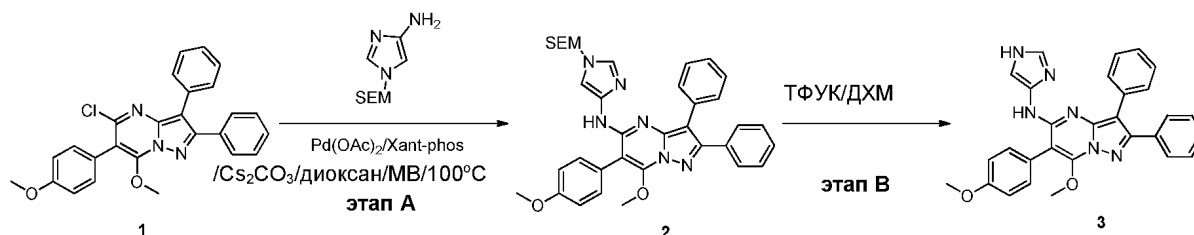


Смесь 5-хлор-3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (200 мг, 0,45 ммоль), изоксазол-3-амина (113,4 мг, 1,35 ммоль) и диацетата палладия (10,1 мг, 0,045 ммоль), Xantphos (52 мг, 0,09 ммоль) и карбоната натрия (143 мг, 1,35 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) нагревали при 110°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевой продукт N-(3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)изоксазол-3-амин.

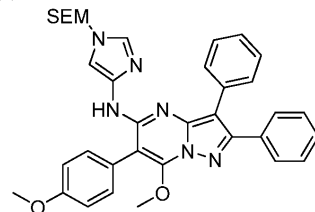
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,84 (d, J=1,61 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,28 (d, J=1,61 Гц, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,25 (br. s., 2H), 2,19 (br. s., 2H), 1,70 (d, J=4,84 Гц, 4H).

ЖХ-МС: m/z 493,9 ($M+H$)⁺.

Соединение 342.



Этап А. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

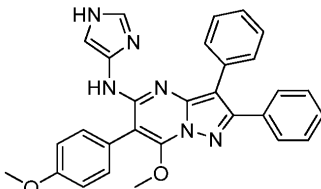


Проводили реакцию суспензии 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (синтезированного по схеме для соединения 101, 300 мг, 0,68 ммоль), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-амина (230 мг, 1,36 ммоль), Pd(OAc)₂ (30,5 мг,

0,14 ммоль), Xantphos (118 мг, 0,20 ммоль) и Cs₂CO₃ (487 мг, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 100°C в течение 45 мин в атмосфере N₂ в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования ДХМ/MeOH=40:1, в результате чего получали целевой продукт в виде желтого твердого вещества (110 мг, 26% выход).

ЖХ-МС: m/z 619,5 (M+H)⁺.

Этап В. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

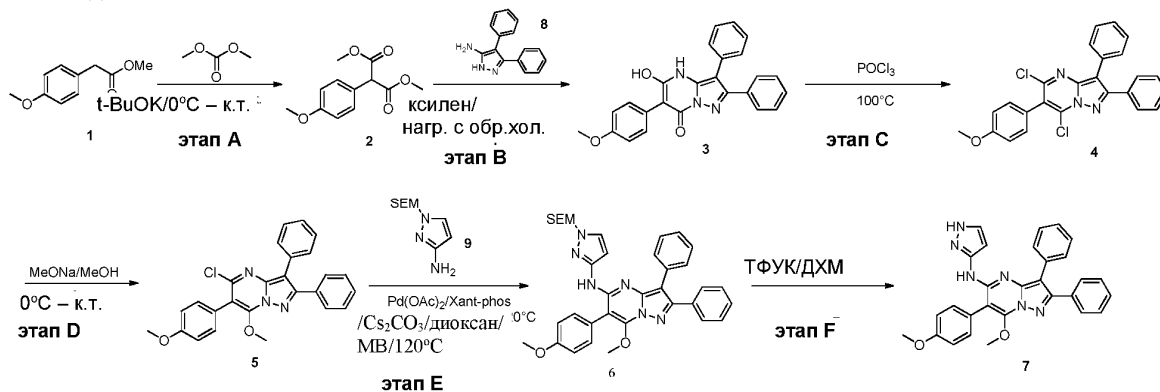


7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (110 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФУК (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который добавляли в воду с аммиаком (5 мл) и продолжали перемешивание в течение 1 ч, в результате чего получали целевой продукт.

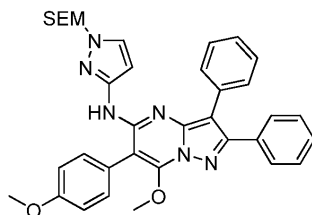
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,20 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 14H), 7,15 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 489,0 (M+H)⁺.

Соединение 343.



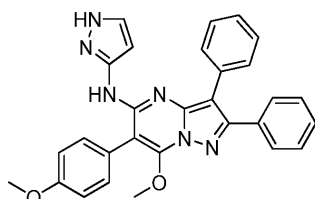
Этап Е. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (600 мг, 1,36 ммоль, синтезированного по схеме для соединения 101), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амина (580 мг, 2,72 ммоль), Pd(OAc)₂ (61 мг, 0,27 ммоль), Xantphos (197 мг, 0,34 ммоль) и Cs₂CO₃ (890 мг, 2,72 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 120°C (нагревание микроволновым излучением) в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин (150 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 619,0 (M+H)⁺.

Этап F. Соединение 343. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амин.

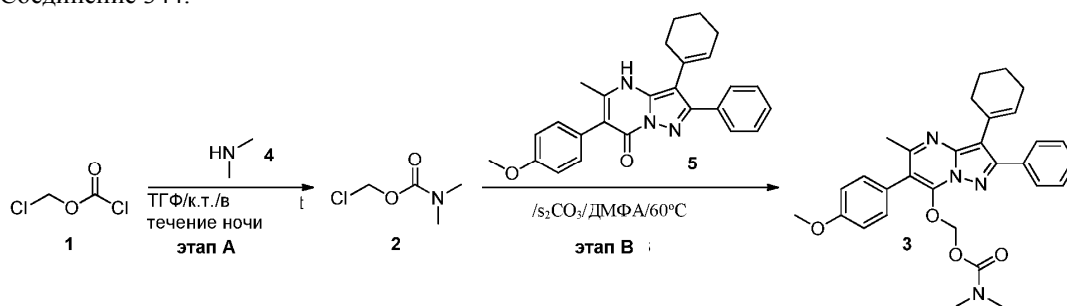


К раствору 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-амина (150 мг, 0,243 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (2 мл), смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в гидроксиде аммония (3 мл) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем смесь концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

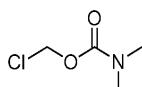
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,34 (br. s., 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,58 (d, J=3,49 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,33 Гц, 2H), 7,51 (d, J=7,52 Гц, 2H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,12-7,32 (m, 4H), 6,88 (br. s., 1H), 4,09 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 488,9 (M+H)⁺.

Соединение 344.



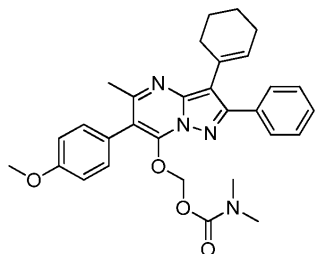
Этап А. Хлорметил диметилкарбамат.



К раствору хлорметилхлорформиата (500 мг, 3,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли диметиламин (2 моль/л в ТГФ, 3,9 мл) при 0°C при интенсивном перемешивании. Затем смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь выпаривали. Остаток перемешивали в толуоле (5 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 10% водным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 в виде желтого масла (400 мг, 75 выход), которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 5,79 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H).

Этап В. ((3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)окси)метил диметилкарбамат.

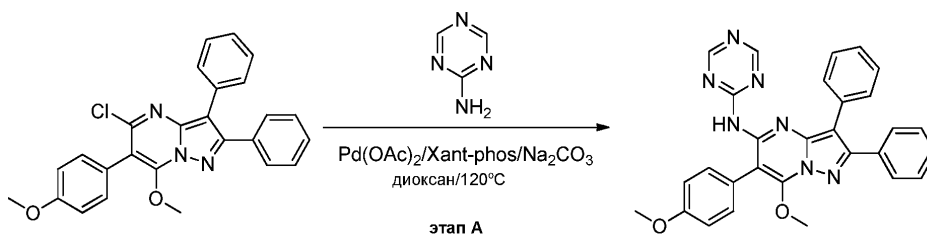


К раствору 3-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-(4-метоксифенил)-5-метил-2-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-она (соединение 212, 50 мг, 0,12 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли хлорметилдиметилкарбамат (54 мг, 0,36 ммоль) и K₂CO₃ (50 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 10 ч. Смесь вливали в H₂O (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 3.

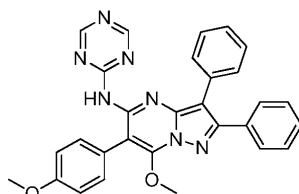
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,79-7,85 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,04 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,04 (s, 2H), 5,79 (dt, J=3,4, 2,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,28 (m, 2H), 2,13-2,19 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H).

ЖХ-МС: m/z 513,1 (M+H)⁺.

Соединение 345.



Этап А. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-N-(1,3,5-триазин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.

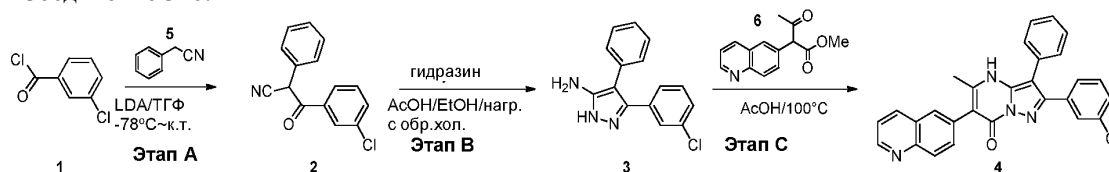


Смесь 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (800 мг, 1,81 ммоль), этил-1,3,5-триазин-2-амина (синтезированного по схеме для соединения 101, 348 мг, 3,62 ммоль) и Pd(OAc)₂ (81 мг, 0,36 ммоль), Xantphos (260 мг, 0,45 ммоль) и Na₂CO₃ (384 мг, 3,62 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанный в заголовке продукт.

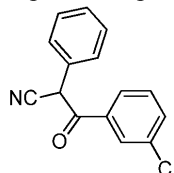
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 10,42 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,36-7,49 (m, 7H), 7,28-7,33 (m, 3H), 6,87-6,95 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 502,0 (M+H)⁺.

Соединение 346.



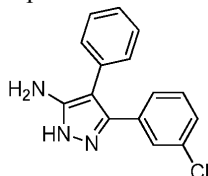
Этап А. 3-(3-хлорфенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (975 мг, 8,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли диизопропиламид лития (2,0 моль/л в ТГФ, 5 мл, 10,0 ммоль) при -78°C. После перемешивания смеси при -78°C в течение 30 мин добавляли по каплям 3-хлорбензоилхлорид (1,8 г, 10,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток промывали петролевым эфиром, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 2 в виде белого твердого вещества (1,2 г, 57% выход).

ЖХ-МС: m/z 256,0/258,0 (M+H)⁺.

Этап В. 3-(3-хлорфенил)-4-фенил-1H-пиразол-5-амин.

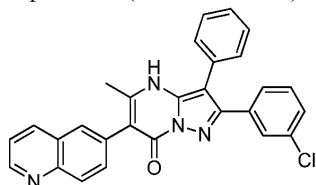


Смесь промежуточного соединения 2 (500 мг, 2,0 ммоль) и гидрат гидразина (200 мг, 4,0 ммоль) в EtOH/AcOH (5/1, 10/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенное целевое промежуточное со-

единение 3 в виде желтого масла (500 мг, 95% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 270,0/272,0 (M+H)⁺.

Этап С. 2-(3-хлорфенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

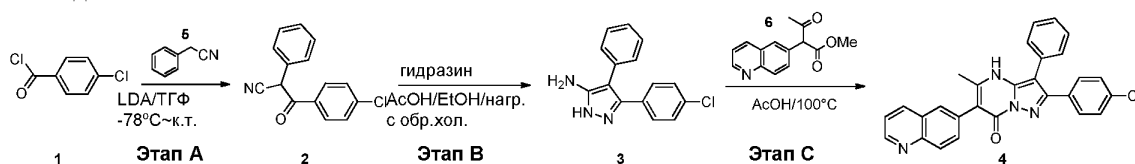


Смесь промежуточного соединения 3 (200 мг, 0,7 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (270 мг, 1,1 ммоль) в AcOH (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 4.

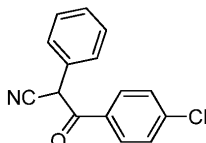
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,15 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,40 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,33-7,40 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 463,0/465,0 (M+H)⁺.

Соединение 347.



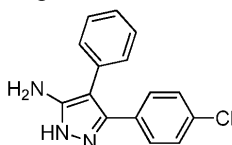
Этап А. 3-(4-хлорфенил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (975 мг, 8,3 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли диизопропиламид лития (2,0 моль/л в ТГФ, 5 мл, 10,0 ммоль) при -78°C. После перемешивания смеси при -78°C в течение 30 мин добавляли по каплям 4-хлорбензоил хлорид (1,8 г, 10,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток промывали петролейным эфиром, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 2 в виде белого твердого вещества (1,3 г, 61% выход).

ЖХ-МС: m/z 256,0/258,0 (M+H)⁺.

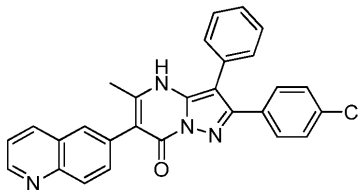
Этап В. 3-(4-хлорфенил)-4-фенил-1H-пиразол-5-амин.



Смесь промежуточного соединения 2 (500 мг, 2,0 ммоль) и гидрата гидразина (200 мг, 4,0 ммоль) в EtOH/AcOH (5/1, 10 мл/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенное целевое промежуточное соединение 3 в виде желтого масла (500 мг, 95% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 270,0/272,0 (M+H)⁺.

Этап С. 2-(4-хлорфенил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

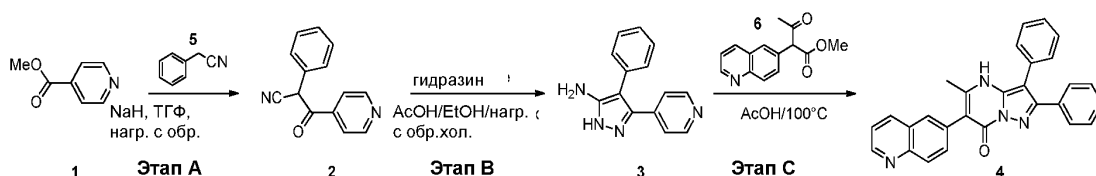


Смесь промежуточного соединения 3 (80 мг, 0,3 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (108 мг, 0,5 ммоль) в AcOH (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 4.

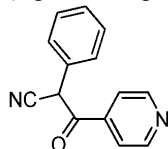
¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,10 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,07 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,40-7,44 (m, 4H), 7,34-7,38 (m, 2H), 2,24 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 463,0/465,0 (M+H)⁺.

Соединение 348.



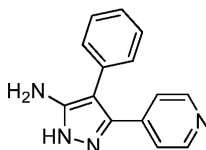
Этап А. 3-оксо-2-фенил-3-(пиридин-4-ил)пропаннитрил.



К смеси метилизоникотината (1,4 г, 10 ммоль) и 2-фенилацетонитрила (1,2 г, 10 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли гидрид натрия (480 мг, содержание 60%, 12 ммоль) при к.т. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 2 в виде светло-желтого твердого вещества (800 мг, 36% выход).

ЖХ-МС: m/z 223,1 (M+H)⁺.

Этап В. 4-фенил-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-5-амин.

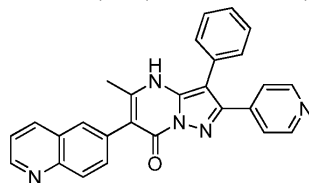


Смесь промежуточного соединения 2 (500 мг, 2,3 ммоль) и гидрата гидразина (230 мг, 4,6 ммоль) в EtOH/AcOH (5/1, 10/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃.

Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевое промежуточное соединение 3 в виде желтого твердого вещества (250 мг, 46% выход), которое использовали на следующем этапе без очистки.

ЖХ-МС: m/z 237,1 (M+H)⁺.

Этап С. 5-метил-3-фенил-2-(пиридин-4-ил)-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

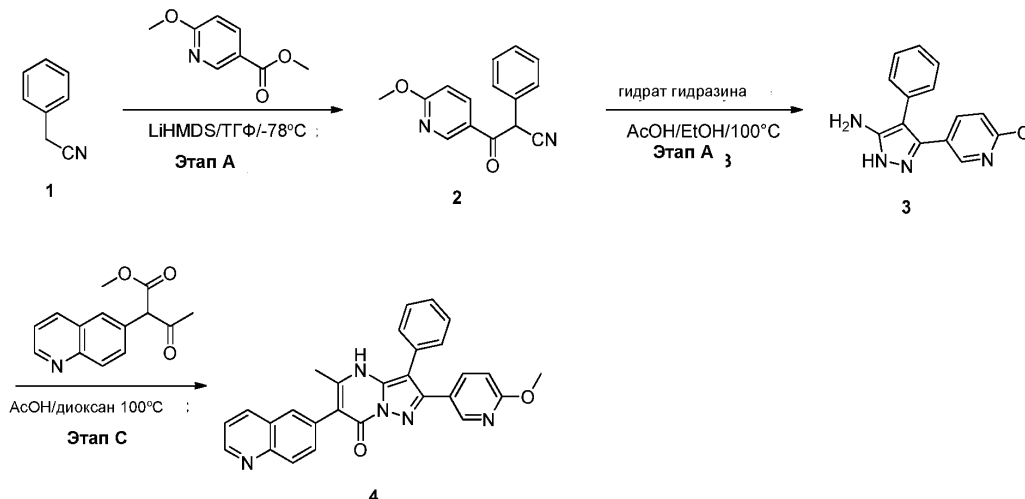


Смесь промежуточного соединения 3 (100 мг, 0,42 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (150 мг, 0,64 ммоль) в АсОН (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 4.

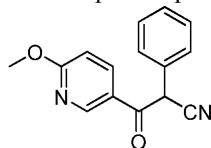
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,22 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (d, J=4,6 Гц, 2H), 8,36-8,43 (m, 1H), 8,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,36-7,42 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 430,1 (M+H)⁺.

Соединение 349.

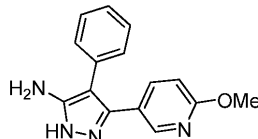


Этап А. 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (1,0 г, 8,54 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (5,1 мл, 10,2 ммоль, 2,0 М в ТГФ). После добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям метил 6-метоксиникотинат (1,43 г, 8,54 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 12 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного NH₄Cl (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл), промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (неочищенное, 2 г), которое использовали на следующем этапе без дополнительной обработки без дальнейшей очистки.

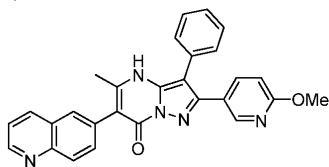
Этап В. 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Смесь 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрила (2 г, неочищенного) и NH₂NH₂ (2,37 г, 43,8 ммоль) в EtOH/АсОН (20/5 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-колонки (петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин (150 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 267,0 (M+H)⁺.

Этап С. Соединение 349. 2-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

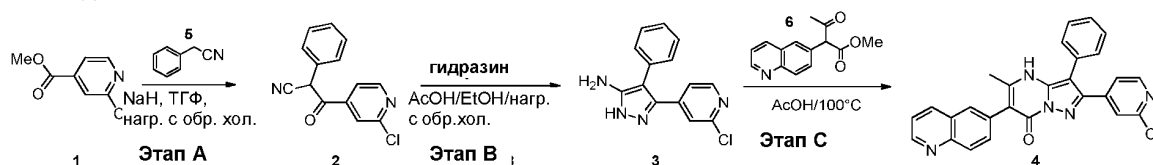


Смесь 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амина (150 мг, 0,564 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (137 мг, 0,564 ммоль) в АсОН (5 мл) и диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

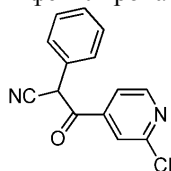
¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 12,11 (s, 1H), 8,95 (dd, J=4,16, 1,75 Гц, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 1H), 8,08 (d, J=8,60 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,61 Гц, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,75 (dd, J=8,73, 2,01 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,19, 4,16 Гц, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 6,84 (d, J=8,60 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 460,1 (M+H)⁺.

Соединение 350.



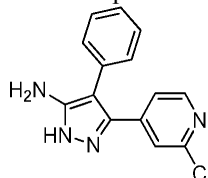
Этап А. 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.



К раствору 2-фенилацетонитрила (1,2 г, 10 ммоль) и метил-2-хлоризоникотинат (1,7 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли при к.т. гидрид натрия (480 мг, содержание 60%, 12 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и нейтрализовали насыщенным NH₄Cl. Органическую фазу отделяли и промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде желтого твердого вещества (800 мг, 31% выход).

ЖХ-МС: m/z 257,0/259,0 (M+H)⁺.

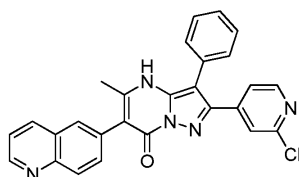
Этап В. 3-(2-хлорпиридин-4-ил)-4-фенил-1Н-пиразол-5-амин.



Смесь промежуточного соединения 2 (350 мг, 1,4 ммоль) и гидрата гидразина (140 мг, 2,8 ммоль) в EtOH/АсОН (5/1, 10 мл/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=3:1), в результате чего получали неочищенное промежуточное соединение 3 в виде желтого твердого вещества (40 мг, 11% выход).

ЖХ-МС: m/z 271,0/273,0 (M+H)⁺.

Этап С. 2-(2-хлорпиридин-4-ил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



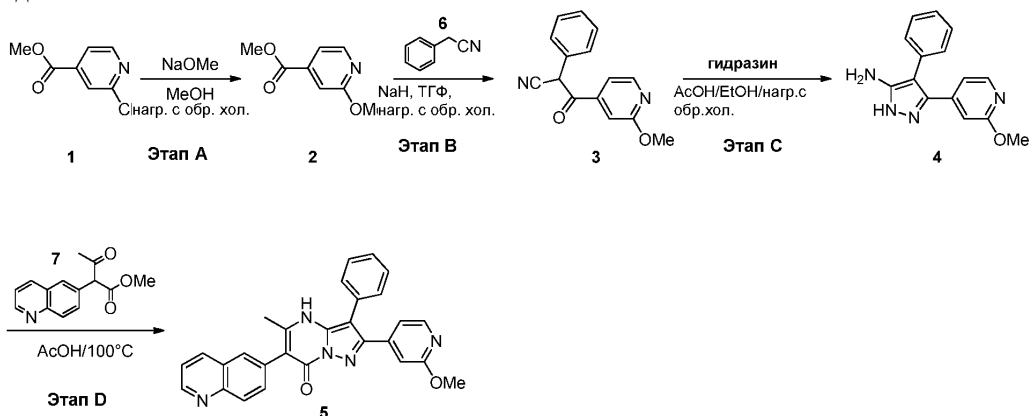
Смесь промежуточного соединения 3 (40 мг, 0,15 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (54 мг, 0,22 ммоль) в АсОН (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т.

и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 4.

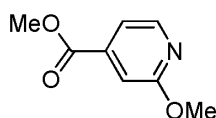
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,26 (s, 1H), 8,95 (br. s., 1H), 8,35-8,43 (m, 2H), 8,09 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,93-8,00 (m, 1H), 7,75 (dd, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,47-7,62 (m, 4H), 7,36-7,46 (m, 4H), 2,25 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 464,0/466,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 351.



Этап А. Метил-2-метоксиизоникотинат.

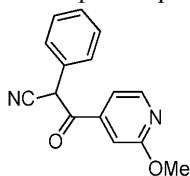


К раствору метил-2-хлоризоникотината (1,7 г, 10 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли метоксид натрия (1,1 г, 20 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Затем смесь обрабатывали соляной кислотой (2 моль/л) до pH 7 и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл), промывали водой (H_2O) и солевым раствором, сушили при помощи безводного MgSO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 2 в виде белого твердого вещества (1,2 г, 72% выход).

^1H -ЯМР (ХЛОРОФОРМ- d): δ 8,26-8,30 (m, 1H), 7,40 (dd, $J=5,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 168,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап В. 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-оксо-2-фенилпропаннитрил.

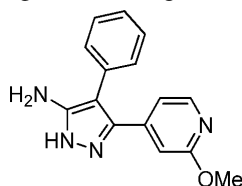


К смеси промежуточного соединения 2 (860 мг, 5,1 ммоль) и 2-фенилацетонитрила (730 мг, 6,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли NaHMDS (2,0 моль/л в ТГФ, 3,1 мл) при 0°C . Смесь выдерживали при 0°C в течение 30 мин, а затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным NH_4Cl . Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали промежуточное соединение 3 в виде светло-желтого твердого вещества (640 мг, 50% выход).

^1H -ЯМР (МЕТАНОЛ- d): δ 8,08-8,11 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 2H), 7,23 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,15 (dd, $J=5,0, 1,2$ Гц, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 3,92 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 253,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Этап С. 3-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-фенил-1H-пиразол-5-амин.

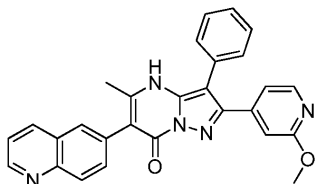


Смесь промежуточного соединения 3 (320 мг, 1,3 ммоль) и гидрата гидразина (130 мг, 2,6 ммоль) в

EtOH/AcOH (5/1, 10/2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/этилацетат 3:1), в результате чего получали неочищенное промежуточное соединение 4 в виде желтого твердого вещества (250 мг, 74% выход).

ЖХ-МС: m/z 267,1 (M+H)⁺.

Этап D. 2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-метил-3-фенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7(4H)-он.

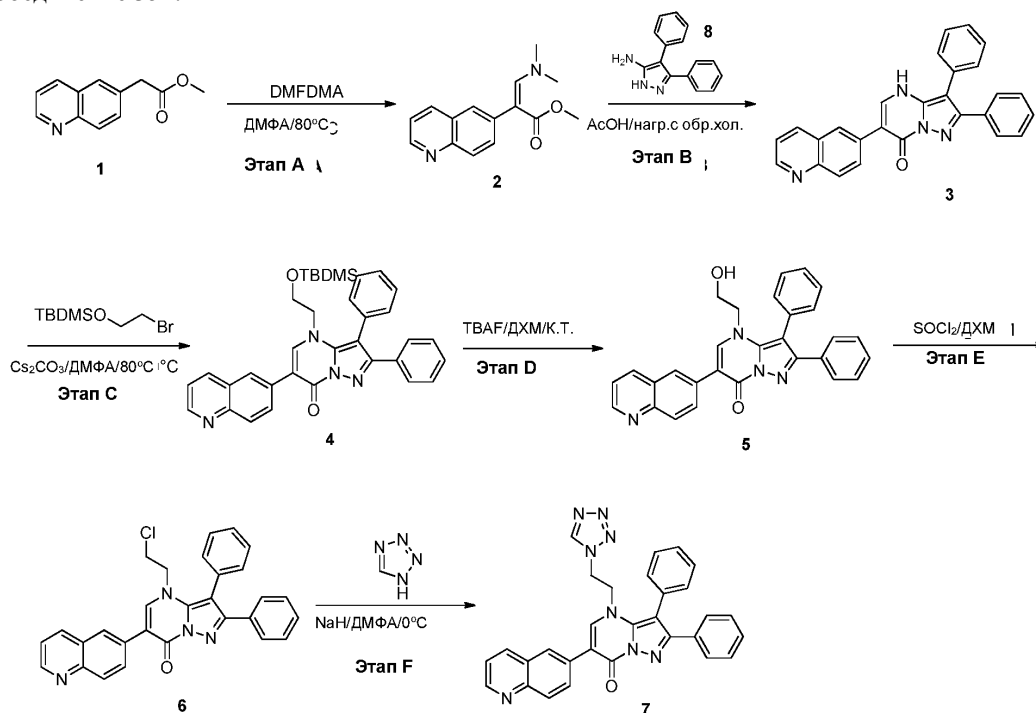


Смесь промежуточного соединения 4 (250 мг, 0,94 ммоль) и метил-3-оксо-2-(хинолин-6-ил)бутаноата (340 мг, 1,4 ммоль) в AcOH (8 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и выпаривали. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл) и нейтрализовали при помощи 10% NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили при помощи безводного Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали целевой продукт 5.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,18 (s, 1H), 8,94 (dd, J=4,2, 1,6 Гц, 1H), 8,39 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,14 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=8,2, 4,2 Гц, 1H), 7,45-7,55 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,08 (dd, J=5,2, 1,4 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

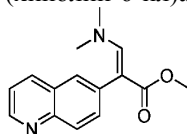
ЖХ-МС: m/z 460,0 (M+H)⁺.

Соединение 352.



DMFDMA = N,N-диметилформаида диметилацеталь

Этап A. (E)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилат.

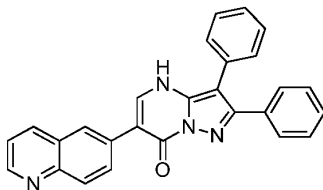


Смесь метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (3,0 г, 14,9 ммоль) и N,N-диметилформаида диметилацеталия (DMFDMA) (4,0 мл) в ДМФА перемешивали при 85°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентриро-

вали с получением неочищенного продукта (3,8 г), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 257,3 (M+H)⁺.

Этап В. 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

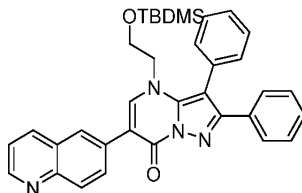


Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амина (200 мг, 0,9 ммоль) и (Е)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилата (283,2 мг, 1,1 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом, добавляли насыщенный NaHCO₃ (6 мл) и фильтровали остаток. Остаток на фильтре промывали водой (2 мл) и MeOH (2 мл) с получением 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она в виде желтого твердого вещества (300 мг, 85% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,37-8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,3, 4,0 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,32-7,45 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 415,3 (M+H)⁺.

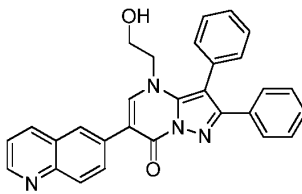
Этап С. 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (200 мг, 0,483 ммоль), (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (173 мг, 0,724 ммоль) и Cs₂CO₃ (471 мг, 1,448 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду (20 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл) и соевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH:ДХМ=5:100) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 47% выход).

ЖХ-МС: m/z 573,2 (M+H)⁺.

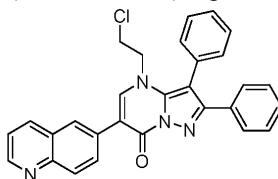
Этап D. 4-(2-гидроксиэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



Смесь 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (130 мг, 0,227 ммоль) и TBAF (фторида тетрабутиламмония) (59 мг, 0,227 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и фильтровали осадок. Остаток на фильтре промывали водой (2 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 459,1 (M+H)⁺.

Этап E. 4-(2-хлорэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

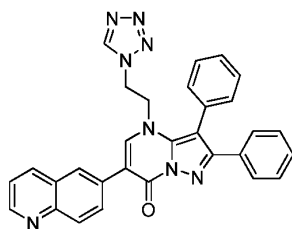


К раствору 4-(2-гидроксиэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (90 мг, 0,2 моль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли SOCl₂ (0,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Осевшие вещества фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, в результате

чего получали 4-(2-хлорэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (80 мг) в виде беловатого твердого вещества, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 477,0 (M+H)⁺.

Этап F. Соединение 352. 4-(2-(1Н-тетразол-1-ил)этил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

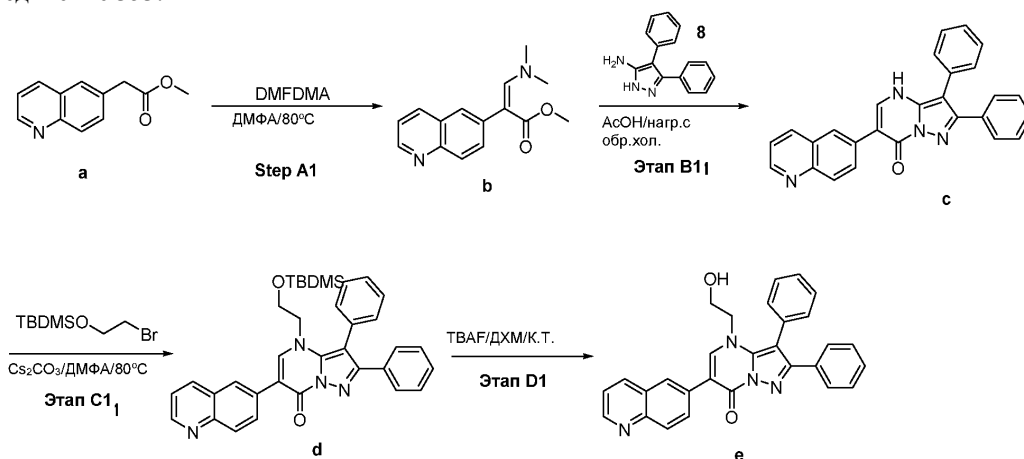


К раствору 1Н-тетразола (29,4 мг, 0,42 ммоль) в ДМФА (10 мл) порциями при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 12,6 мг, 0,524 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. Затем добавляли 4-(2-хлорэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он (50 мг, 0,105 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10 ч. После охлаждения до к.т. добавляли воду и получали указанное в заголовке соединение.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 8,99 (s, 1H), 8,92 (dd, J=4,30, 1,61 Гц, 1H), 8,41 (d, J=8,33 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,88 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,87 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,87, 2,15 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,19, 4,16 Гц, 1H), 7,48 (s, 5H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 3H), 4,84 (t, J=6,04 Гц, 2H), 4,45 (t, J=5,78 Гц, 2H).

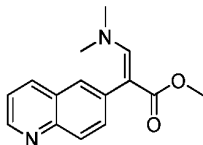
ЖХ-МС: m/z 511,1 (M+H)⁺.

Соединение 353.



DMFDMA = N,N-диметилформаида диметилацеталь

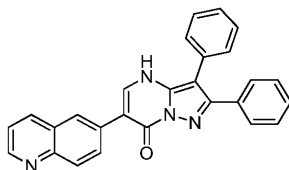
Этап A1. (E)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилат.



Смесь метил-2-(хинолин-6-ил)ацетата (3,0 г, 14,9 ммоль) и N,N-диметилформаида диметилацеталья (4,0 мл) в ДМФА перемешивали при 85°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду, экстрагировали этилацетатом, сушили при помощи Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (3,8 г), который использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 257,3 (M+H)⁺.

Этап B1. 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.



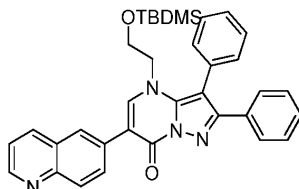
Смесь 3,4-дифенил-1Н-пиразол-5-амин (200 мг, 0,9 ммоль) и (E)-метил-3-(диметиламино)-2-(хинолин-6-ил)акрилат (283,2 мг, 1,1 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. удаляли растворитель под вакуумом, добавляли насыщенный NaHCO₃ (6 мл) и

фильтровали осадок. Остаток на фильтре промывали водой (2 мл) и метанолом (MeOH) (2 мл) с получением 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она в виде желтого твердого вещества (300 мг, 85% выход).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 12,69 (br. s., 1H), 8,91 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,37-8,47 (m, 1H), 8,32 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,10-8,16 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,56 (dd, J=8,3, 4,0 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,32-7,45 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 415,3 (M+H)⁺.

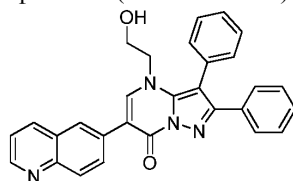
Этап C1. 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (200 мг, 0,483 ммоль), (2-бромэтокси)(трет-бутил)диметилсилана (173 мг, 0,724 ммоль) и Cs₂CO₃ (471 мг, 1,448 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×30 мл) и соевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (MeOH:ДХМ=5:100) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 47% выход).

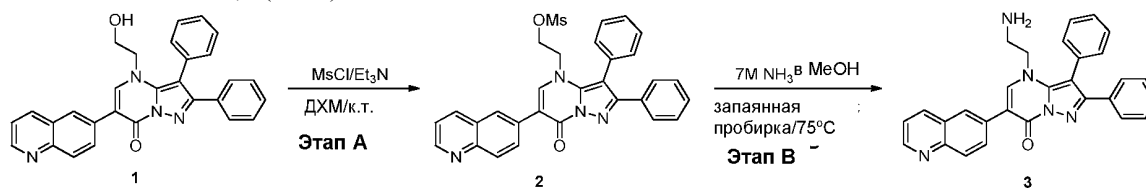
ЖХ-МС: m/z 573,2 (M+H)⁺.

Этап D1. 4-(2-гидроксиэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.

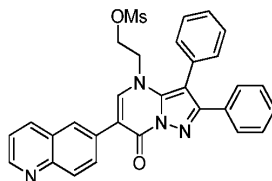


Смесь 4-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (130 мг, 0,227 ммоль) и ТВАФ (фторида тетрабутиламмония) (59 мг, 0,227 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь вливали в воду (20 мл) и фильтровали осадок. Остаток на фильтре промывали водой (2 мл) и сушили с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали прямо на следующем этапе без дальнейшей очистки.

ЖХ-МС: m/z 459,1 (M+H)⁺.



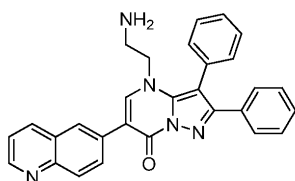
Этап А. 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(7H)-ил)этил метансульфонат.



Смесь 4-(2-гидроксиэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (250 мг, 0,545 ммоль), MsCl (187 мг, 1,636 ммоль) и Et₃N (165 мг, 1,636 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(7H)-ил)этил метансульфонат (200 мг) в форме белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 537,1 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 353. 4-(2-аминоэтил)-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

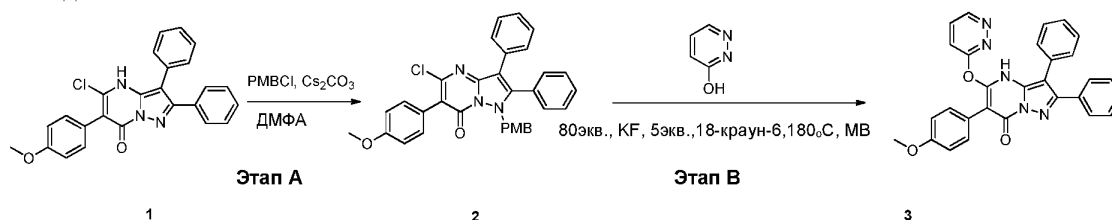


Раствор 2-(7-оксо-2,3-дифенил-6-(хинолин-6-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(7Н)-ил)этил метансульфоната (75 мг, 0,14 ммоль) в аммиаке (7,0 М в MeOH, 10 мл) перемешивали при 75°C в запаянной пробирке в течение 2 дней, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

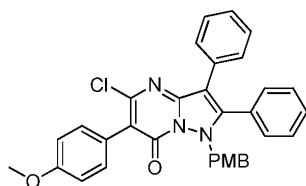
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,92 (dd, J=4,03, 1,34 Гц, 1H), 8,34-8,49 (m, 3H), 8,18 (dd, J=9,00, 1,75 Гц, 1H), 8,10 (d, J=8,87 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=8,19, 4,16 Гц, 1H), 7,50 (s, 5H), 7,40 (d, J=2,15 Гц, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 4,01 (br. s., 2H), 2,56 (br. s., 2H).

ЖХ-МС: m/z 458,0 (M+H)⁺.

Соединение 354.



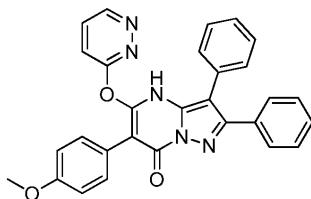
Этап А. 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1Н)-он.



К смеси 5-хлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 286, 2,29 г, 5,36 ммоль), Cs₂CO₃ (3,49г, 10,7 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (0,728 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь добавляли в H₂O (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (10 мл×3). Органический слой сушили при помощи безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом досуха. Полученное твердое вещество промывали метанолом (MeOH) (5 мл) с получением 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1Н)-она (1,6 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 548,3 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 354. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридазин-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

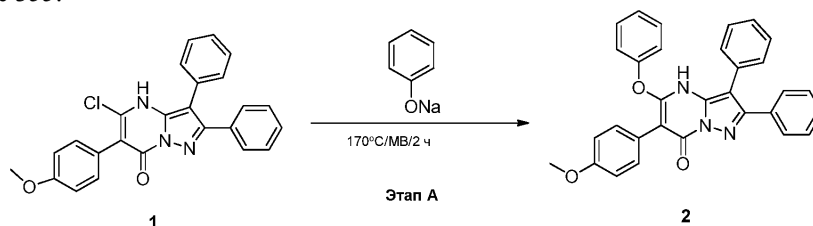


Смесь 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(1Н)-она (200 мг, 0,365 ммоль), KF (1,7 г, 29 ммоль) и 18-краун-6 (481 мг, 1,825 ммоль) в NMP (N-метилпирролидон)(N-метилпирролидоне) (3 мл) перемешивали при 180°C в течение 4 ч под воздействием микроволнового излучения в запаянной пробирке, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(пиридазин-3-илокси)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

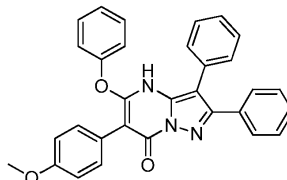
¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,76 (br. s., 1H), 7,53 (d, J=6,98 Гц, 2H), 7,26-7,38 (m, 8H), 7,13-7,24 (m, 3H), 6,80 (d, J=8,60 Гц, 3H), 3,76 (s, 3H).

ЖХ-МС: m/z 488,1 (M+H)⁺.

Соединение 355.



Этап А. 6-(4-метоксифенил)-5-фенокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

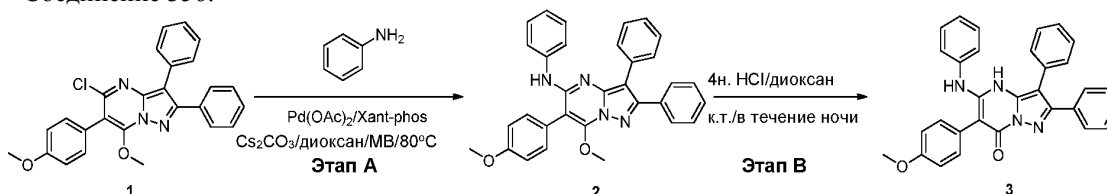


Смесь 5-хлор-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-она (синтезированного по схеме для соединения 286, 200 мг, 0,45 ммоль) и фенолата натрия (105 мг, 0,9 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (3 мл) перемешивали при 170°C в течение 2 ч под воздействием микроволнового излучения в запаянной пробирке, в результате чего получали 6-(4-метоксифенил)-5-фенокси-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

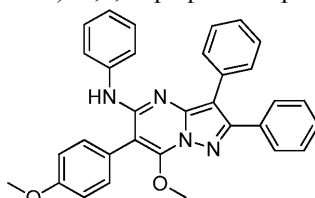
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,48 (br. s., 2H), 7,42 (br. s., 4H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,23 (br. s., 2H), 7,10 (d, J=6,45 Гц, 3H), 6,92 (d, J=7,52 Гц, 2H), 3,76 (br. s., 3H).

ЖХ-МС: m/z 485,9 (M+H)⁺.

Соединение 356.



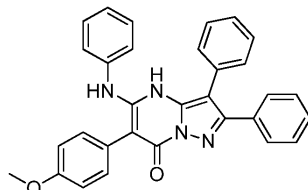
Этап А. 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N,2,3-трифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амин.



Суспензию 5-хлор-7-метокси-6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенилпиразоло[1,5-а]пиримидина (синтезированного по схеме для соединения 101, 100 мг, 0,22 ммоль), анилина (45 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.), Pd(OAc)₂ (20 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), Xantphos (26 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (150 мг, 0,46 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 2 (70 мг, 64,2% выход) в виде желтого твердого вещества.

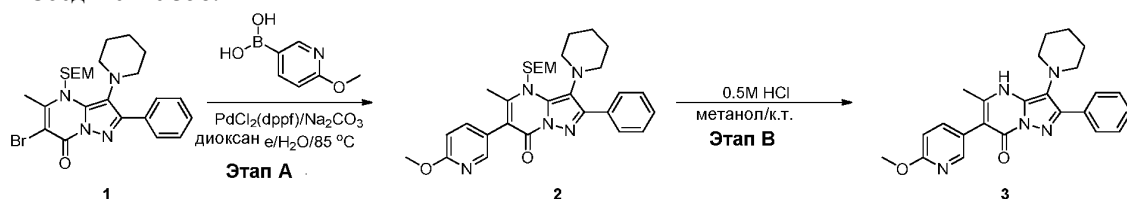
ЖХ-МС: m/z 520,7 (M+H)⁺.ЖХ-МС: m/z 499,1 (M+H)⁺.

Этап В. Соединение 356. 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(фениламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

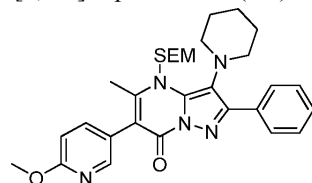


Раствор 7-метокси-6-(4-метоксифенил)-N,2,3-трифенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-амина (70 мг, 0,14 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель и летучие вещества удаляли под вакуумом. Смесь подщелачивали раствором NaHCO₃ до pH 8 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение 6-(4-метоксифенил)-2,3-дифенил-5-(фениламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4Н)-он.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 7,41-7,68 (m, 14H), 7,22-7,36 (m, 6H), 4,06 (s, 3H).
ЖХ-МС: m/z 484,9 (M+H) $^+$.
Соединение 358.



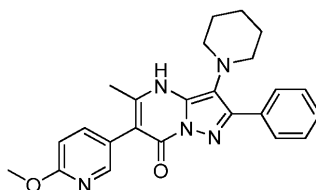
Этап А. 6-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Суспензию 6-бром-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (синтезированного по схеме для соединения 305, 150 мг, 0,29 ммоль) и 6-метоксипиридин-3-илбороновой кислоты (133 мг, 0,87 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21 мг, 0,03 ммоль) и Na_2CO_3 (61 мг, 0,58 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (10/1 мл) перемешивали и нагревали до 85°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Затем реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Темный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, используя для элюирования петролейный эфир/этилацетат (4/1), в результате чего получали целевой продукт (40 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС: m/z 546,3 (M+H) $^+$.

Этап В. 6-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-он.



Смесь 6-(6-метоксипиридин-3-ил)-5-метил-2-фенил-3-(пиперидин-1-ил)-4-((2-(триметилсилил)этокс)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7(4H)-она (40 мг, 0,07 ммоль) и HCl в MeOH (0,5 моль, 10 мл, 5 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, в результате чего получали целевой продукт.

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6): δ 11,47 (br. s., 1H), 8,12 (dd, $J=1,6$ Гц, 2,8 Гц, 3H), 7,67 (dd, $J=2,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 6,90 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,08 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,67-1,50 (m, 6H).

ЖХ-МС: m/z 416,2 (M+H) $^+$.

Пример 2. Биохимический анализ.

В реакции, катализируемой ферментом MAT2A, L-Met и АТФ превращались в SAM, неорганический фосфат и неорганический дифосфат. Определение ферментативной активности MAT2A проводили прямым химическим детектированием неорганического фосфата при добавлении серной кислоты и молибдата аммония к реакционной смеси с ферментом, в которой стехиометрически образовывался высокохромогенный фосфомолибдат малахитового зеленого с максимумами поглощения при 620-650 нм. Таким образом, концентрация фосфомолибдата малахитового зеленого, образующегося в реакции для детектирования, напрямую связана с количеством продукта, продуцируемого ферментом MAT2A. Для указанного метода детектирования и количественного определения фосфатов существует несколько коммерческих наборов, таких как PiColorLock Gold (Innova Biosciences).

Типичную реакцию проводили в конечном объеме 50 мкл, содержащем буфер (Трис (трис(гидроксиэтил)аминометан), pH 8,0, 50 mM KCl, 15 mM MgCl_2 , 300 мкМ ЭДТА, бычий сывороточный альбумин в концентрации 0,005% мас./об.) и 1 мкг/мл MAT2A. Соединения в желаемой концентрации добавляли в 1 мкл ДМСО; типичная кривая доза-отклик содержала десять точек с трехкратным разбавлением между концентрациями соединения. Смесь фермента MAT2A и ингибитора предварительно инкубировали в течение 60 мин при 25°C; ферментативную реакцию начинали с добавления L-Met и АТФ до конечной концентрации 80 и 100 мкМ соответственно. Реакции давали протекать в течение 60 мин при к.т., затем реакцию останавливали добавлением 13 мкл реагента PiColor Lock. После дополнительных 5 мин инкубации при к.т. добавляли 5 мкл PiColor Stabilizer и дополнительно инкубировали

реакционные смеси при 25°C в течение 25 мин. Количественное определение полученного продукта выполняли с помощью спектрофотометрического анализа при 623 нм и сравнением со стандартной кривой фосфата.

Рекомбинантный белок MAT2A экспрессировали в клетках насекомых SF9 и очищали с помощью аффинной хроматографии на основе хелата металла с применением способов, хорошо известных в данной области техники. После экспрессии His6-меченного MAT2A клетки разрушали 4-мя проходами через микрофлюидизатор M-Y1 10 (Microfluidics) с установленным значением давления примерно 3,5 МПа (500 psi) и затем центрифугировали при 22000 gcf (от англ. relative centrifugal field - относительное центробежное ускорение) в течение 20 мин при 4°C. Супернатант собирали и загружали со скоростью 15 см/ч на колонку Histrap FF 5×1мл (GE), которую уравнивали 50 мМ Трис, 500 мМ NaCl, pH 7,4. Примеси клеток-хозяев удаляли путем промывки колонки уравнивающим буфером с последующей промывкой уравнивающим буфером, содержащим 20 мМ имидазола и 60 мМ имидазола, до исходного уровня. Белок MAT2A элюировали путем добавления буфера, содержащего 250 мМ имидазола, диализовали в 50 мМ NaCl, 50 мМ Трис, pH 7,4, мгновенно замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до применения.

Соединения, которые представлены в табл. 1 и 2, были протестированы с помощью вышеупомянутого анализа, и было установлено, что соединения ингибируют MAT2A с IC₅₀ в соответствии со следующими показателями: (A) менее 100 нМ, (B) от 100 нМ до 1 мкМ и (C) от 1 до 10 мкМ, как представлено в табл. 3 ниже.

Таблица 3

№ соединения	Показатель ингибирования MAT2A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A

132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	A
169	A
170	A
171	A

042905

172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
203	A
204	A
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A

042905

213	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	A
224	A
225	A
226	A
227	A
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	A
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	C
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	C
252	A
253	A

042905

254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
285	A
286	A
287	A
288	A
290	A
291	A
292	A
294	A
295	A
296	A
297	A

298	B
299	B
300	B
301	B
302	B
303	C
304	B
305	B
306	C
307	B
308	C
309	B
310	C
311	B
312	B
313	B
314	B
315	B
316	B
317	B
318	B
319	B
320	B
321	B
322	C
323	B
324	C
325	B
326	C
327	B
328	C
329	B
330	B
331	B
332	B
333	B
334	B
335	B
336	B
337	B
338	B
339	B
340	B
346	C
347	C
348	C
349	C
350	C
351	C
352	C
353	C
354	C
355	C
356	B
358	A

Пример 3. Клеточный анализ целевого взаимодействия (SAM).

Измерение активности MAT2A в клетках проводили прямым количественным определением содержания SAM: продукта его ферментативной активности. Раковые клетки обрабатывали подходящими ингибиторами MAT2A в течение подходящего периода инкубации, а затем клетки лизировали с применением реагента, который гасил любую дополнительную ферментативную активность. Растворимые метаболиты, включая SAM, собирали и определяли содержание SAM непосредственно из лизата с применением количественной ЖХ/МС.

Типичный анализ осуществляли с применением клеточной линии карциномы толстой кишки человека HCT116, которая была генетически сконструирована таким образом, что в ней удален ген MTPAR (коммерчески доступна в компании Horizon Discovery). Применяли указанную клеточную линию, поскольку было определено, что потеря гена MTPAR предопределяет чувствительность к ингибиторам MAT2A. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с соответствующей плотностью клеток. Затем через 24 ч клетки обрабатывали потенциальным ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам соединение сначала серийно разбавляли в ДМСО обычно путем 3-кратного серийного разбавления, получая 10 точек-доз. Затем соединение переносили в рабочий планшет в среду для культивирования клеток, добавляя 5 мкл соединения в ДМСО к 495 мкл среды для культивирования клеток. Указанный рабочий материал затем добавляли к клеткам с дополнительным 5-кратным разбавлением, добавляя 25 мкл рабочего материала к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 4 ч.

Для количественного определения уровней SAM после обработки соединением клетки осторожно промывали один раз в аммоний-карбонатном буфере (75 мМ при pH 7,4), помещали на сухой лед и лизировали с помощью буфера для экстракции метаболитов (80% охлажденного метанола и 20% уксусной кислоты, содержащей 50 нг/мл дейтерированного d3SAM). После центрифугирования при 4°C и 3200 об/мин в течение 30 мин супернатант собирали и хранили при -80°C до анализа методом жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ/МС). Анализ ЖХ/МС проводили с применением Xevo TQS (Milford, MA), работающего в режиме положительного электрораспыления, с хроматографическим разделением с применением колонки Waters Acquity BEH Amide. Данные мониторинга множественных реакций (MRM) были получены для SAM и стандарта d3SAM с применением MRM-переходов 399,2/250,1 и 402,2/250,1 а.е.м. соответственно. В типичном анализе ЖХ/МС начальная скорость потока составляла 0,5 мл/мин 25% H₂O:ACN (95/5, об./об.) - 1% FA (муравьиная кислота) - 10 мМ NH₄OAc (подвижная фаза А), 75% H₂O:ACN (5/95, об./об.) - 1% FA - 10 мМ NH₄OAc (подвижная фаза В), при 0,2 мин 25% МА (подвижной фазы А), при 0,5 мин 65% МА, при 1,1 мин 25% МА с общим временем анализа 2,5 мин.

Пример 4. Анализ на ингибирование пролиферации клеток.

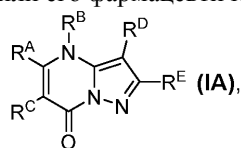
Влияние тестируемого соединения на рост раковых клеток оценивали, обрабатывая раковые клетки соединением в течение 4 дней и затем измеряя пролиферацию, используя считывание данных пролиферации клеток на основе АТФ (Cell Titer Glo, Promega Corporation).

В типичном анализе изогенную пару клеточных линий карциномы толстой кишки человека HCT116, которые различаются только по статусу делеции MTPAR (HCT116 MTPAR+/+ и HCT116 MTPAR-/-) помещали в 96-луночные планшеты с соответствующей плотностью клеток. Затем через 24 ч клетки обрабатывали потенциальным ингибитором MAT2A. Перед добавлением к клеткам соединение сначала серийно разбавляли в ДМСО, обычно в виде 3-кратного серийного разбавления, получая 10 точек-доз. Затем соединение переносили в рабочий планшет в среду для культивирования клеток, добавляя 5 мкл соединения в ДМСО к 495 мкл среды для культивирования клеток. Указанный рабочий материал затем добавляли к клеткам с дополнительным 5-кратным разбавлением, добавляя 25 мкл рабочего материала к 100 мкл клеток в культуральной среде. После добавления соединения клетки инкубировали при 37°C/5% CO₂ в течение 4 дней.

Для определения ингибирования клеточной пролиферации клеткам давали возможность уравниваться до к.т. в течение 30 мин и затем обрабатывали их 125 мкл реагента Cell Titer Glo. Затем планшет встряхивали в течение 15 мин для обеспечения полного перемешивания и полного лизиса клеток. Далее измеряли люминесцентный сигнал реагента Cell Titer Glo с применением люминометра с планшетом и нормировали по стандартной кривой АТФ. Указанное измеренное значение люминесценции преобразовывали в индекс пролиферации путем вычитания из каждой точки данных люминесценции АТФ, измеренной для контрольного планшета, полученных во время обработки соединением (т.е. в день 0). Затем активность соединения представляли в виде % изменения пролиферации относительно внутрипланшетного контроля ДМСО.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле IA или его фармацевтически приемлемая соль



где R^A выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_{14} -карбоцикла, (C_3 - C_{14} -карбоцикло)- C_1 - C_6 -алкила-, 3-14-членного гетероцикла, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой N, O или S, гетероцикло- C_1 - C_6 -алкила-, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S, (3-14-членного гетероцикло)окси-, C_6 - C_{14} -арила, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси-, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 , $C(O)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $NR^1C(NR^2)(=NR^1)$, SR^1 , -CN и -OH;

R^B выбран из группы, состоящей из H, C_2 - C_6 -алкенила и C_1 - C_6 -алкила;

R^C , R^D и R^E независимо выбраны из группы, состоящей из C_3 - C_{14} -карбоцикла, C_6 - C_{14} -арила и 3-14-членного гетероцикла, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, состоящей из H, D (2H), -CN, -OH, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, NH_2 , $-S(O)_{0-2}(C_1-C_6-алкила)$, $-S(O)_{0-2}(C_6-C_{14}-арила)$, $-C(O)(C_1-C_6-алкила)$, $-C(O)(C_3-C_{14}-карбоцикло)$ и $-C_3-C_{14}-карбоцикла$, C_6-C_{14} -арила и 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)-, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S,

причем каждый гетероцикл независимо содержит от 5 до 14 атомов кольца, содержит атомы углерода и по меньшей мере один N, S или O, и

при этом указанное соединение согласно формуле IA не является 4-(3-адамантил-7-оксо-2-циклопропил-5-(4-(трифторметил)фенил)-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)бензонитрилом,

причем R^A является незамещенным или один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{14} -арила и гетероцикла в R^A замещены одним или более из R^1 , OR^1 , галогена, $-N=N-R^1$, NR^1R^2 , $-(C_1-C_6-алкил)NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, -CN, $-OP(O)(OR^1)_{1-2}$ или оксо,

причем R^B является незамещенным или замещен одним или более R^1 ,

причем указанные один или более из R^C , R^D и R^E независимо являются незамещенными или замещены одним или более из R^1 , $-OR^1$, галогена, $-NR^1R^2$, $-(C_1-C_6-алкил)-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NO_2$, -CN или оксо,

причем один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_6 - C_{14} -арила, карбоцикла или гетероцикла в R^1 и R^2 независимо являются незамещенными или замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NHC(O)(OC_1-C_6-алкила)$, $-NO_2$, -CN, оксо, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-алкила)$, $-C_1-C_6-алкил(C_1-C_6-алкокси)$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6-алкила$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-OC_1-C_6-алкила$, $-Si(C_1-C_6-алкила)_3$, C_6-C_{14} -арила, $-(C_1-C_6-алкил)(C_6-C_{14}-арила)$, 3-14-членного гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)-, где от 1 до 4 элементов кольца гетероцикла представляют собой N, O или S, или $-O(C_6-C_{14}-арила)$,

причем один или более из C_1 - C_6 -алкильных, C_6 - C_{14} -арильных и гетероцикло-заместителей в одном или обоих из R^1 и R^2 независимо являются незамещенными или замещены одним или более из гидрокси, $-OC_1-C_6-алкила$, галогена, $-NH_2$, $-(C_1-C_6-алкил)NH_2$, $-C(O)OH$, CN или оксо.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A является незамещенным.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_6 - C_{14} -арила и гетероцикла в R^A замещены одним или более из R^1 , OR^1 , галогена, $-N=N-R^1$, NR^1R^2 , $-(C_1-C_6-алкил)NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-OC(O)R^1$, -CN, $-OP(O)(OR^1)_{1-2}$ или оксо.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^B является незамещенным.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^B замещен одним или более R^1 .

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из R^C , R^D и R^E являются незамещенными.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из R^C , R^D и R^E замещены одним или более из R^1 , $-OR^1$, галогена, $-NR^1R^2$, $-(C_1-C_6-алкил)-NR^1R^2$, $-C(O)OR^1$, $-C(O)NR^1R^2$, $-NO_2$, -CN или оксо.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси, C_2 - C_6 -алкенила, C_2 - C_6 -алкинила, C_6 - C_{14} -арила, карбоцикла или гетероцикла в R^1 и R^2 замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NHC(O)(OC_1-C_6-алкила)$, $-NO_2$, -CN, оксо, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_1-C_6-алкила)$, $-C_1-C_6-алкила(C_1-C_6-алкокси)$, $-C(O)NH_2$, $C_1-C_6-алкила$, $-C(O)C_1-C_6-алкила$, $-OC_1-C_6-алкила$, $-Si(C_1-C_6-алкила)_3$, C_6-C_{14} -арила, $-(C_1-C_6-алкила)(C_6-C_{14}-арила)$, 3-14-членного

гетероцикла или гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)-, где от 1 до 4 элементов кольца гетероцикла представляют собой N, O или S, или $-O(C_6-C_{14}$ -арила).

9. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из C_1 - C_6 -алкильных, C_6 - C_{14} -арильных и гетероцикло-заместителей в одном или обоих из R^1 и R^2 являются незамещенными.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из C_1 - C_6 -алкильных, C_6 - C_{14} -арильных и гетероцикло-заместителей в R^1 и R^2 замещены одним или более из гидрокси, $-OC_1-C_6$ -алкила, галогена, $-NH_2$, $-(C_1-C_6$ -алкила) NH_2 , $-C(O)OH$, CN или оксо.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D и R^E независимо выбраны из C_3 - C_{14} -карбоцикла, C_6 - C_{14} -арила и 3-14-членного гетероцикла, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D и R^E независимо выбраны из C_3 - C_{14} -карбоцикла и C_6 - C_{14} -арила.

13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D и R^E независимо выбраны из C_5 - C_7 -карбоцикла и C_6 - C_{10} -арила.

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D и R^E независимо выбраны из циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила и фенила.

15. Соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^D и R^E представляет собой циклогексил или циклогексенил, а другой представляет собой фенил.

16. Соединение по любому из пп.1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_2 - C_6 -алкенила, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_{14} -карбоцикла, (C_3 - C_{14} -карбоцикло)- C_1 - C_6 -алкила-, 3-14-членного гетероцикла, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой N, O или S, гетероцикло(C_1 - C_6 -алкила)-, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой N, O или S, C_6 - C_{14} -арила, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 , $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$, $-CN$ и $-OH$.

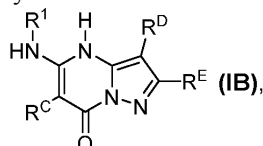
17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, $-(CH_2)_{0-6}NR^1(CH_2)_{0-6}C(O)R^2$, NR^1R^2 и $NR^1C(NR^2)NR^1R^2$.

18. Соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой C_1 - C_6 -алкил или NR^1R^2 .

19. Соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой NR^1R^2 .

20. Соединение по п.19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой H.

21. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение согласно формуле IB



где R^C представляет собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S;

R^D и R^E независимо представляют собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S;

R_1 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_{14} -карбоцикла и 3-14-членного гетероцикла, где от 1 до 4 элементов гетероциклического кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S;

где каждый гетероарил в R^1 содержит от 1 до 4 элементов гетероарильного кольца, которые представляют собой гетероатомы, выбранные из N, O и S,

причем R^C является незамещенным или замещен одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, C_6 - C_{14} -арила, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, карбокси, $-CN$, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси или $-NH(C_1-C_6$ -алкила), где один или более из заместителей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси или $NH(C_1-C_6$ -алкил) независимо являются незамещенными или замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, карбокси, $-CN$ или оксо,

причем один или оба из R^D и R^E независимо являются незамещенными или независимо замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, C_6 - C_{14} -арила, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, карбокси, $-CN$, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси или $-NH(C_1-C_6$ -алкила), где один или более из заместителей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси и $NH(C_1-C_6$ -алкил) независимо являются незамещенными или замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, карбокси, $-CN$ или оксо,

причем R_1 является незамещенным или замещен одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, оксо, карбокси, $-C(O)OC_1-C_6$ -алкила, (C_1 - C_6 -алкил) OC_1-C_6 -алкила-, $-C(O)NH_2$, C_1 - C_6 -алкила, $-C(O)H$, C_1 - C_6 -алкокси, (C_1 - C_6 -алкил) $N(H)-C_6-C_{14}$ -арила-, (C_6 - C_{14} -арил)- C_1 - C_6 -алкила-, 5-7-членного гетероарила, (5-7-членного гетероарила)- C_1 - C_6 -алкила-, C_6 - C_{14} -арилокси, (C_6 - C_{14} -арил)(C_1 - C_6 -алкокси)-,

(5-7-членного гетероарила)окси- или (5-7-членного гетероарила)(C₁-C₆-алкокси), где один или более из заместителей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)N(H)-, -C(O)OC₁-C₆-алкил, (C₁-C₆-алкил)OC₁-C₆-алкил-, -C(O)NH₂, C₆-C₁₄-арил, (C₆-C₁₄-арил)C₁-C₆-алкил-, 5-7-членный гетероарил, (5-7-членный гетероарил)-C₁-C₆-алкил-, C₆-C₁₄-арилокси, (C₆-C₁₄-арил)(C₁-C₆-алкокси)-, (5-7-членный гетероарил)окси- и (5-7-членный гетероарил)(C₁-C₆-алкокси)- независимо являются незамещенными или замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, (C₁-C₆-алкила)N(H)-, -COOH, -CN или оксо.

22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C является незамещенным.

23. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C замещен одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, C₆-C₁₄-арила, (C₆-C₁₄-арил)-C₁-C₆-алкила-, карбокси, -CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси или -NH(C₁-C₆-алкила).

24. Соединение по п.23 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или NH(C₁-C₆-алкил) независимо замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, карбокси, -CN или оксо.

25. Соединение по любому из пп.21-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^D и R^E являются незамещенными.

26. Соединение по любому из пп.21-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^D и R^E независимо замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, C₆-C₁₄-арила, (C₆-C₁₄-арил)-C₁-C₆-алкила-, карбокси, -CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси или -NH(C₁-C₆-алкила).

27. Соединение по п.26 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси и NH(C₁-C₆-алкил) независимо замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, карбокси, -CN или оксо.

28. Соединение по любому из пп.21-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ является незамещенным.

29. Соединение по любому из пп.21-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ замещен одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, -NO₂, -CN, оксо, карбокси, -C(O)OC₁-C₆-алкила, (C₁-C₆-алкил)OC₁-C₆-алкил-, -C(O)NH₂, C₁-C₆-алкила, -C(O)H, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)N(H)-C₆-C₁₄-арила-, (C₆-C₁₄-арил)-C₁-C₆-алкила-, 5-7-членного гетероарила, (5-7-членного гетероарила)-C₁-C₆-алкила-, C₆-C₁₄-арилокси, (C₆-C₁₄-арила)(C₁-C₆-алкокси)-, (5-7-членного гетероарилокси)- или (5-7-членного гетероарила)(C₁-C₆-алкокси)-.

30. Соединение по п.29 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, (C₁-C₆-алкил)N(H)-, -C(O)OC₁-C₆-алкил, (C₁-C₆-алкил)OC₁-C₆-алкил-, -C(O)NH₂, C₆-C₁₄-арил, (C₆-C₁₄-арил)C₁-C₆-алкил-, 5-7-членный гетероарил, (5-7-членный гетероарил)-C₁-C₆-алкил-, C₆-C₁₄-арилокси, (C₆-C₁₄-арил)(C₁-C₆-алкокси)-, (5-7-членный гетероарил)окси- и (5-7-членный гетероарил)(C₁-C₆-алкокси)- обязательно замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, (C₁-C₆-алкил)N(H)-, -COOH, -CN или оксо.

31. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D представляет собой C₃-C₁₄-карбоцикл.

32. Соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D замещен одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, -C(O)OH, -CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси или (C₁-C₆-алкила)N(H)-.

33. Соединение по п.32 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанные C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси или (C₁-C₆-алкил)N(H)- замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, -C(O)OH, -CN или оксо.

34. Соединение по пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D представляет собой фенил.

35. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D представляет собой циклогекс-1-ен-1-ил.

36. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^E представляет собой C₃-C₁₄-карбоцикл.

37. Соединение по п.36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^E замещен одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, -C(O)OH, -CN, оксо, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси или (C₁-C₆-алкила)N(H)-.

38. Соединение по п.37 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси и (C₁-C₆-алкил)N(H)- замещены одним или более из гидроксидов, галогенов, -NH₂, -C(O)OH, -CN или оксо.

39. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^E выбран из группы, состоящей из циклогекс-1-ен-1-ила, (²H₉)циклогекс-1-ен-1-ила, циклогексан-1,3-диен-1-ила, 4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ила, циклопент-1-ен-1-ила, циклопентила, пиридин-3-ила, пиридин-2-ила, 4-метоксипиридин-3-ила, пиридин-2-ила, 1H-пирозол-4-ила, 1H-пиррол-3-ила, 4,4-дифторпиперидин-1-ила, 5,6-дигидро-2H-пиран-3-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, 1H-пиррол-3-ила, 1H-пиррол-1-ила, тетрагидрофуран-3-ила, 3,3-дифторпирролидин-1-ила и 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила.

40. Соединение по пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^E представляет собой фенил.

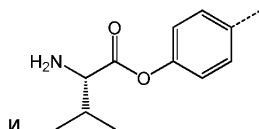
41. Соединение по п.40 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^D представляет собой цик-

логекс-1-ен-1-ил.

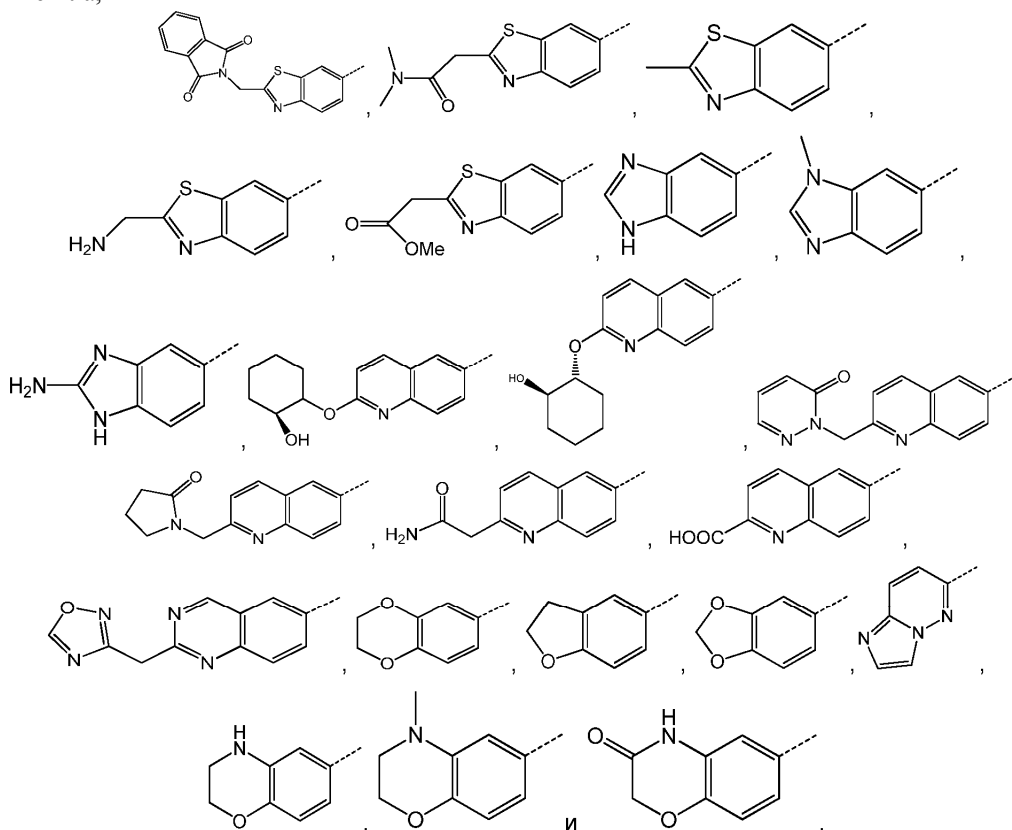
42. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C замещен одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-CN$, оксо, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси или $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)$ -.

43. Соединение по п.42 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более заместителей из C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси и $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)$ - необязательно замещены одним или более из гидрокси, галогена $-NH_2$, $-C(O)OH$, $-CN$ или оксо.

44. Соединение по пп.1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C выбран из группы, состоящей из 4-гидроксифенила, 4-хлорфенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-этоксифенила, 4-трифторметоксифенила, 4-гидрокси-2-метилфенила, 4-гидрокси-2-метоксифенила, 3,4-дигидроксифенила, 4-(2,2,2-трифторэтоксифенила), 4-(2-(диметиламино)этоксифенила), 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 2-хлор-4-гидроксифенила, 2-фтор-4-метоксифенила, 3-амино-4-гидроксифенила, 3-амино-4-фторфенила, 3-(N,N-диметиламиноэтоксифенила), 3-хлор-2-гидроксифенила, 3-гидроксиэтоксифенила-4-гидроксифенила



45. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C выбран из группы, состоящей из 6-метоксипиридин-3-ила, 2-метоксипиридин-4-ила, 1Н-пиразол-4-ила, хинолин-6-ила, 2-метилхинолин-6-ила, 2-метоксихинолин-6-ила, 2-гидроксиметилхинолин-6-ила, 3-гидрокси-2-метилхинолин-6-ила, 2-аминохиназолин-6-ила, 4-аминохиназолин-6-ила, циннолин-6-ила, хиноксалин-6-ила, 2-хлорхиноксалин-6-ила, 3-хлорхиноксалин-6-ила, 3-аминохиноксалин-6-ила, 3-гидроксихиноксалин-6-ила, 3-метоксихиноксалин-6-ила, 1,8-нафтиридин-3-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ила,



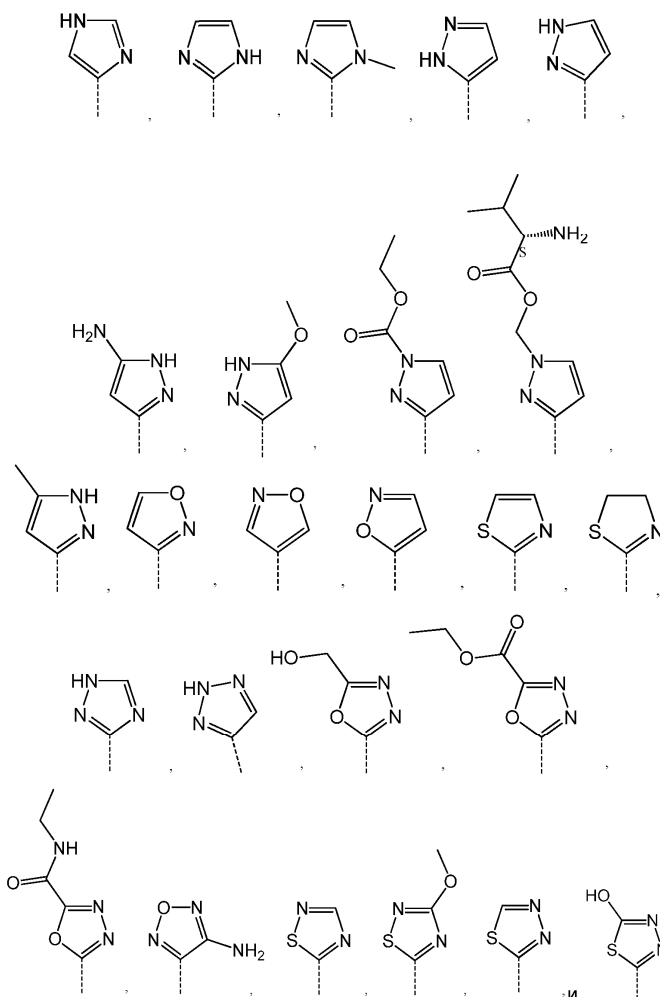
46. Соединение по п.44 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^C представляет собой 4-метоксифенил.

47. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 3-14-членный гетероцикл.

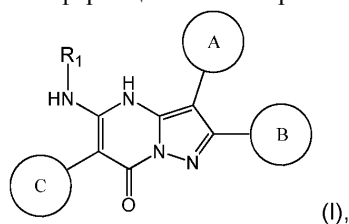
48. Соединение по п.47 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 замещен одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ -алкила, $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)C(O)$ -, $-CN$, оксо, C_1-C_6 -алкила, $-C(O)H$, C_1-C_6 -алкокси или $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)$ -.

49. Соединение по п.48 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более заместителей C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси и $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)$ -, $C(O)OC_1-C_6$ -алкил и $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)C(O)$ - замещены одним или более из гидрокси, галогена, $-NH_2$, $(C_1-C_6\text{-алкил})N(H)$ -, $-C(O)H$, $-CN$ или оксо.

53. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из



54. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где кольцо А и кольцо В независимо представляют собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или более из гидроксид, галогена, амина, карбокси, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси или алкиламино, где один или более из заместителей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкиламино независимо являются незамещенными или замещены гидроксид, галогеном, амина, карбокси CN или оксо;

кольцо С представляет собой C_3 - C_{14} -карбоцикл или гетероцикл; и

R_1 представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_{14} -карбоцикл или гетероцикл;

где каждый гетероцикл или гетероарил независимо содержит 5-14 кольцевых атомов и содержит атомы углерода и по меньшей мере один N, S или O;

кольцо С является незамещенным или замещено одним или более из гидроксид, галогена, амина, карбокси, CN, оксо, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкиламино, где один или более из заместителей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси и C_1 - C_6 -алкиламино являются незамещенными или замещены гидроксид, галогеном, амина, карбокси, CN или оксо;

R_1 является незамещенным или замещен одним или более из гидроксид, галогена, амина, NO_2 , CN, оксо, карбокси, C_1 - C_6 -алкоксикарбонила, C_1 - C_6 -алкоксиалкила, аминокарбонила, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкиламино, C_6 - C_{14} -арила, C_6 - C_{14} -арил- C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, C_6 - C_{14} -арилокси, C_6 - C_{14} -арил- C_1 - C_6 -алкокси, гетероарилокси или гетероарил- C_1 - C_6 -алкокси, где один или более из заместителей C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкил, аминокарбонил, C_6 - C_{14} -арил, C_6 - C_{14} -арил- C_1 - C_6 -

алкил, гетероарил, гетероарил-С₁-С₆-алкил, С₆-С₁₄-арилокси, С₆-С₁₄-арил-С₁-С₆-алкокси, гетероарилокси и гетероарил-С₁-С₆-алкокси независимо являются незамещенными или замещены гидрокси, галогеном, амино, С₁-С₆-алкиламино, карбоксы, CN или оксо.

55. Соединение по п.53, где каждое из кольца А и кольца В необязательно замещено одним или более из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкокси или алкиламино.

56. Соединение по п.54 или 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где одно или оба из кольца А и кольца В являются незамещенными.

57. Соединение по п.54 или 55 или его фармацевтически приемлемая соль, где одно или оба из кольца А и кольца В замещены одним или более из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкокси или С₁-С₆-алкиламино.

58. Соединение по п.57 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси и С₁-С₆-алкиламино замещены гидрокси, галогеном, амино, карбоксы, CN или оксо.

59. Соединение по любому из пп.54-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо С является незамещенным.

60. Соединение по любому из пп.54-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо С замещено одним или более из гидрокси, галогена, амино, карбоксы, CN, оксо, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-алкокси или С₁-С₆-алкиламино.

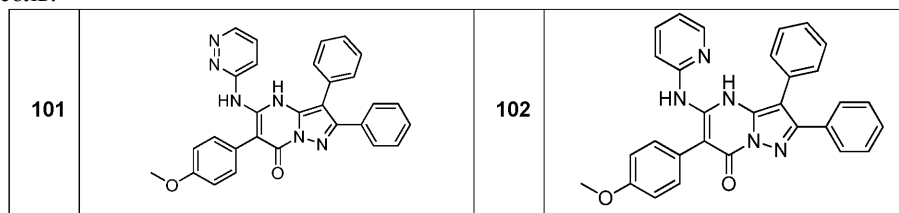
61. Соединение по п.60 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси и С₁-С₆-алкиламино замещены гидрокси, галогеном, амино, карбоксы, CN или оксо.

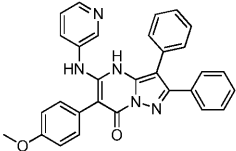
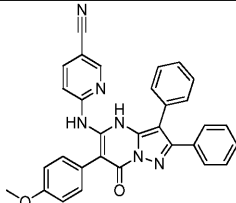
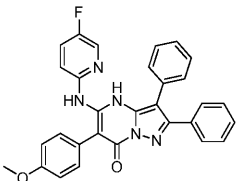
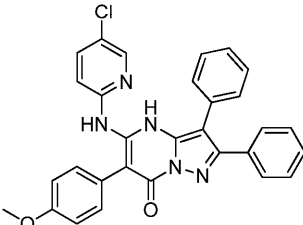
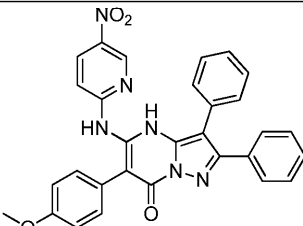
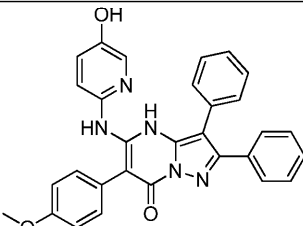
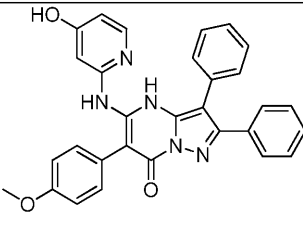
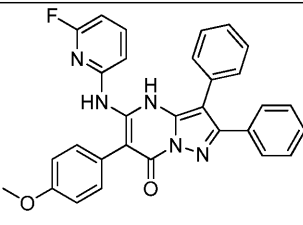
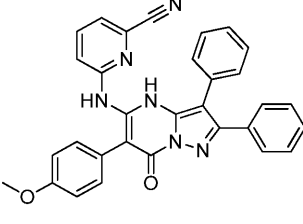
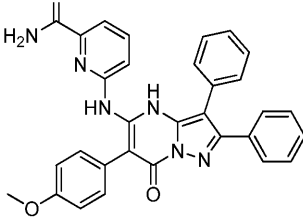
62. Соединение по любому из пп.54-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R₁ является незамещенным.

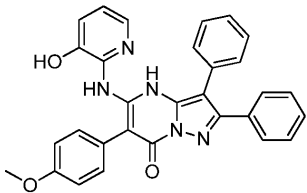
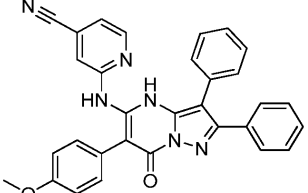
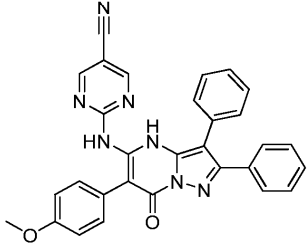
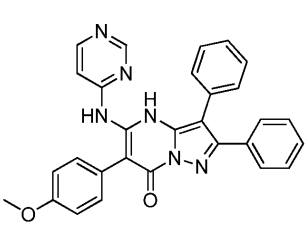
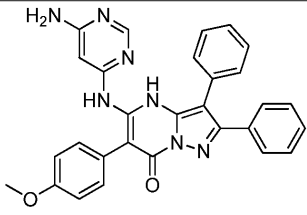
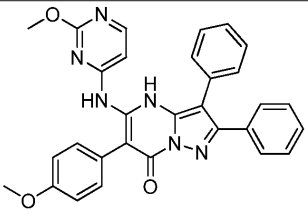
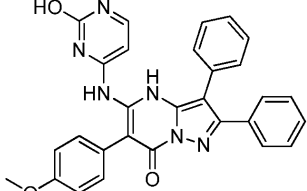
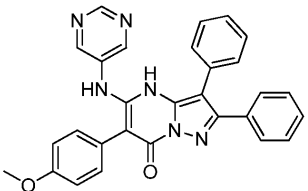
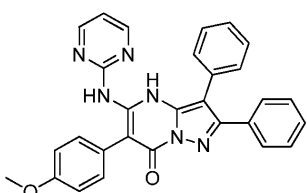
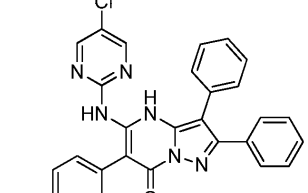
63. Соединение по любому из пп.54-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ замещен одним или более из гидрокси, галогена, амино, NO₂, CN, оксо, карбоксы, С₁-С₆-алкоксикарбонила, С₁-С₆-алкоксиалкила, аминокарбонила, С₁-С₆-алкила, С₁-С₆-ацила, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-алкиламино, С₆-С₁₄-арила, С₆-С₁₄-арил-С₁-С₆-алкила, гетероарила, гетероарил-С₁-С₆-алкила, С₆-С₁₄-арилокси, С₆-С₁₄-арил-С₁-С₆-алкокси, гетероарилокси или гетероарил-С₁-С₆-алкокси.

64. Соединение по п.63 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из заместителей С₁-С₆-алкил, С₁-С₆-алкокси, С₁-С₆-алкиламино, С₁-С₆-алкоксикарбонил, С₁-С₆-алкокси-С₁-С₆-алкил, аминокарбонил, С₆-С₁₄-арил, С₆-С₁₄-арил-С₁-С₆-алкил, гетероарил, гетероарил-С₁-С₆-алкил, С₆-С₁₄-арилокси, С₆-С₁₄-арил-С₁-С₆-алкокси, гетероарилокси и гетероарил-С₁-С₆-алкокси замещены гидрокси, галогеном, амино, С₁-С₆-алкиламино, карбоксы, CN или оксо.

65. Соединение по п.1 или 54, которое выбрано из следующей таблицы, или его фармацевтически приемлемая соль:

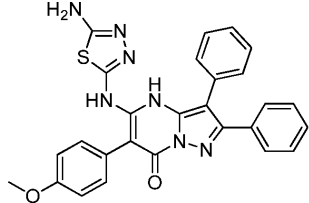
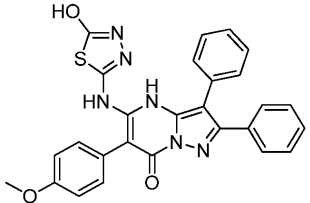
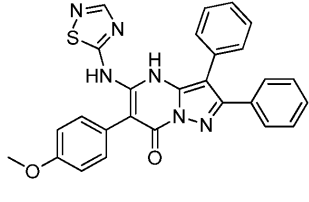
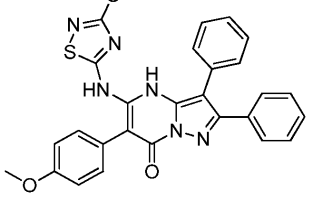
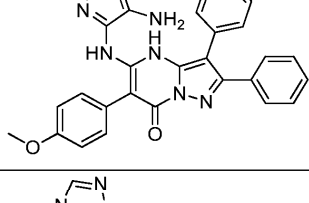
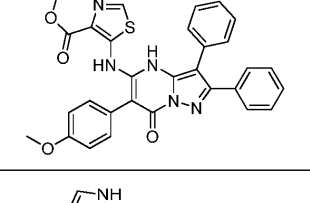
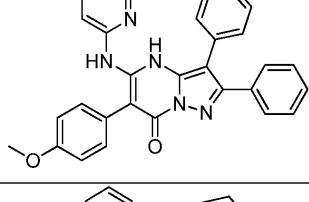
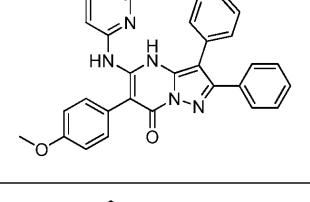
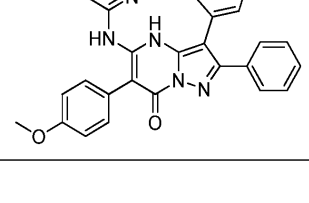
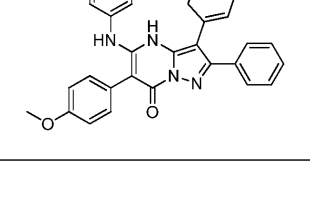


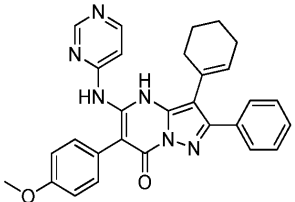
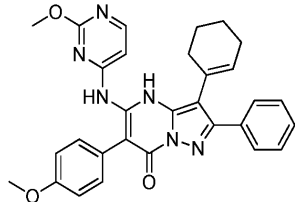
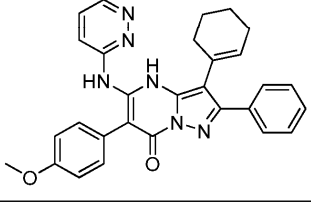
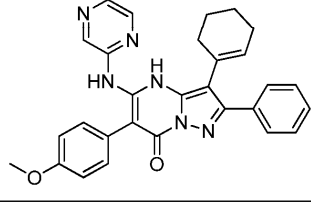
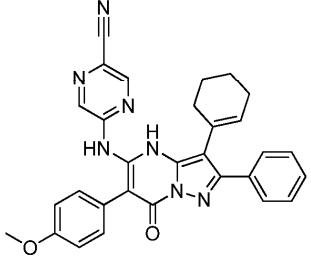
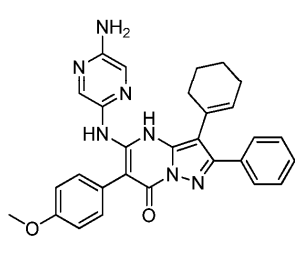
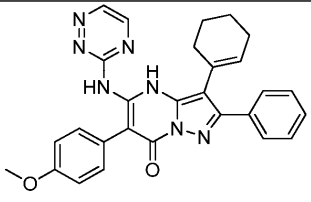
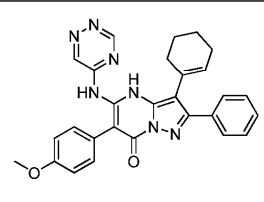
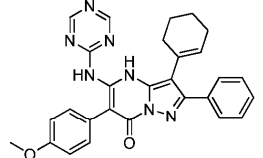
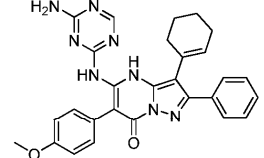
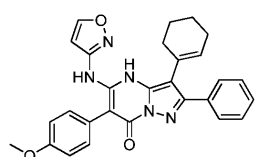
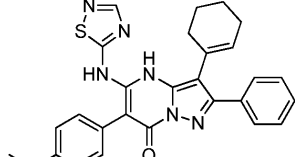
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

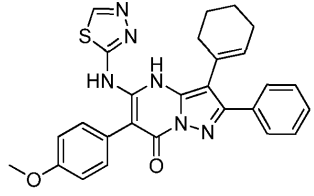
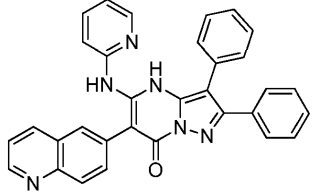
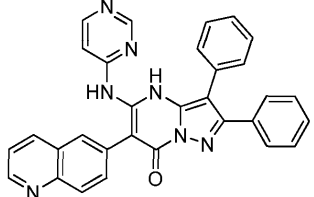
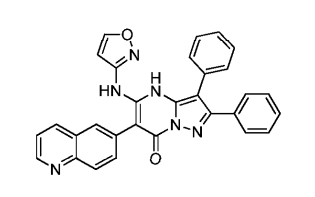
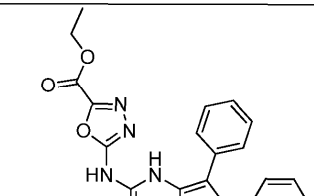
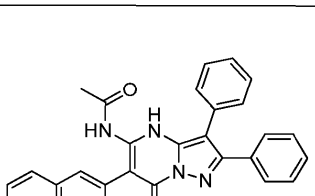
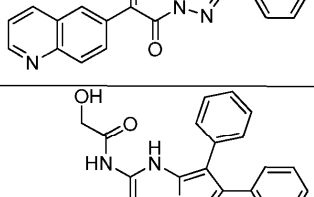
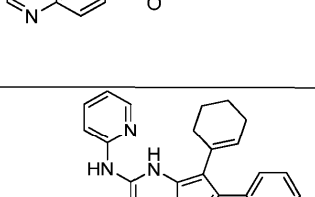
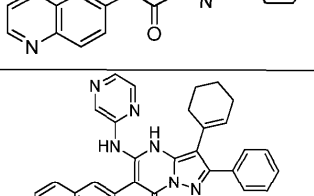
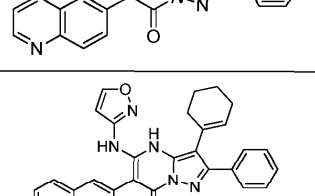
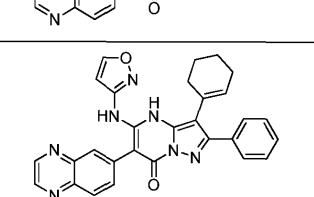
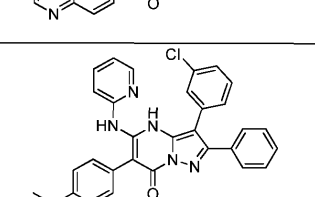
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	

145		146	
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

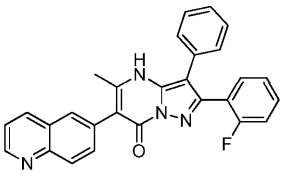
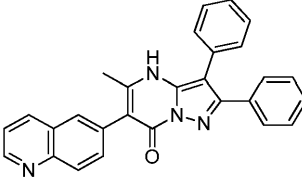
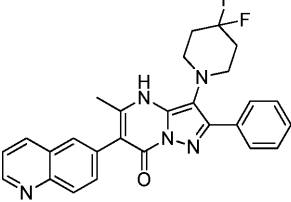
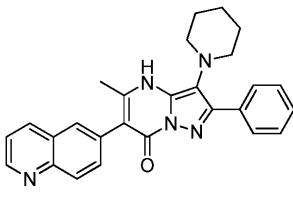
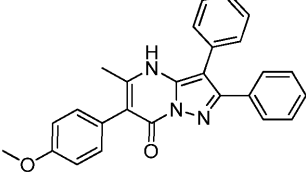
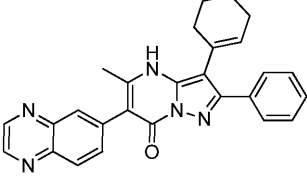
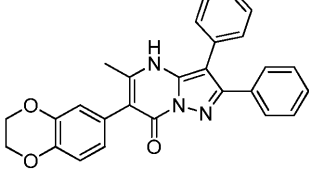
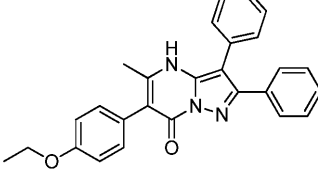
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3F)Nc4ccncc4</chem>	180	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>
181	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>	182	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>
183	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>	184	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>
185	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>	186	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>
187	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>	188	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>
189	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>	190	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C(=NC(C2)c3ccccc3)Nc4ccncc4</chem>

191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		203	

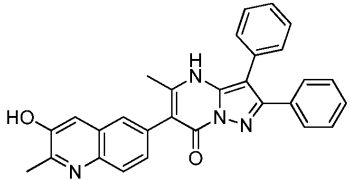
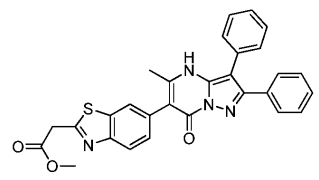
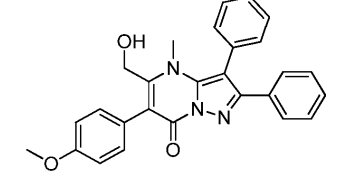
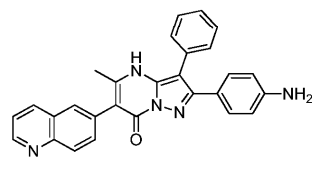
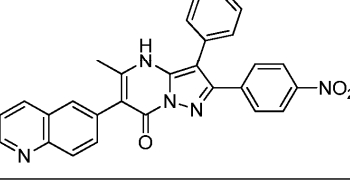
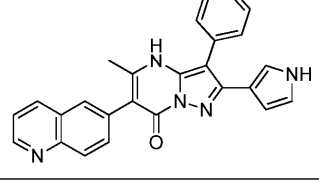
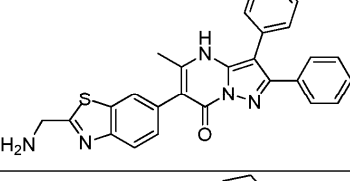
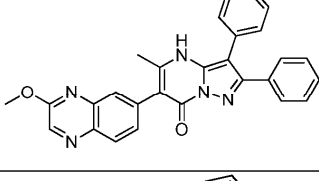
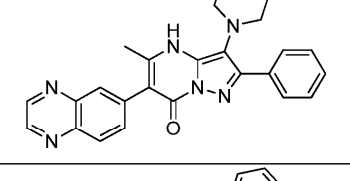
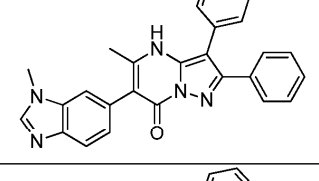
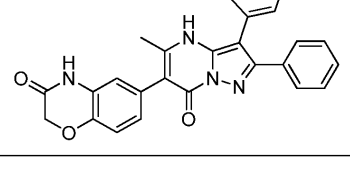
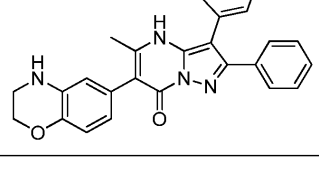
66. Соединение по п.1, которое выбрано из следующей таблицы, или его фармацевтически прием-
лемая соль:

205		204	
207		206	
209		208	
211		210	

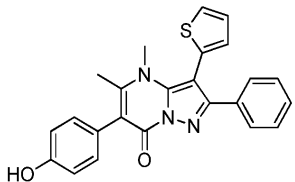
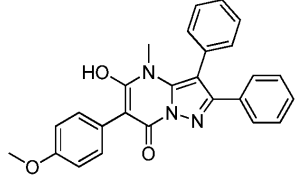
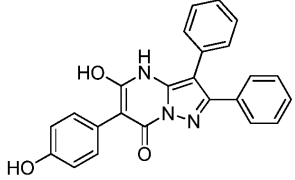
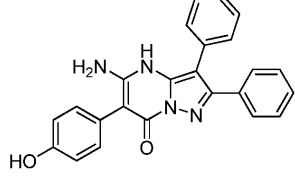
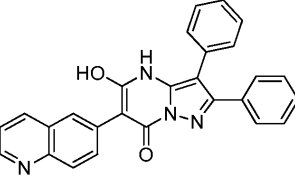
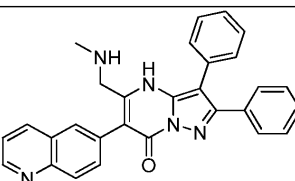
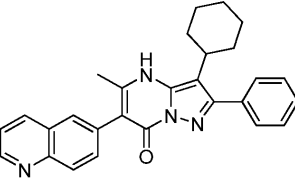
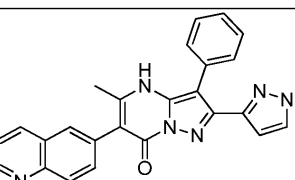
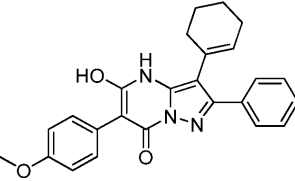
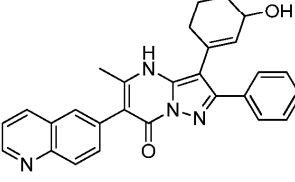
213		212	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

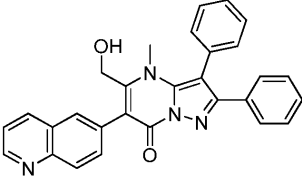
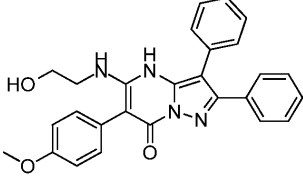
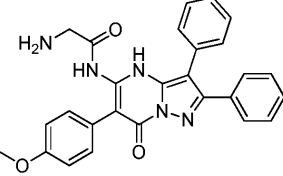
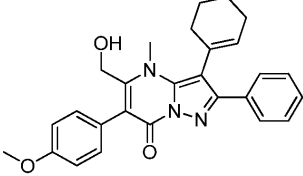
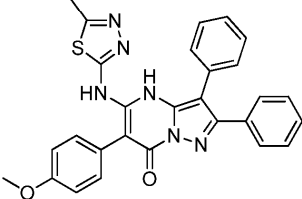
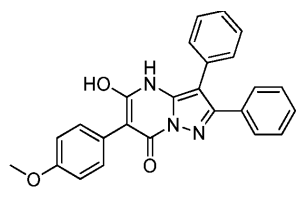
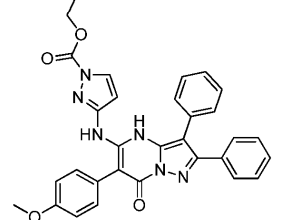
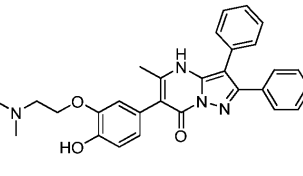
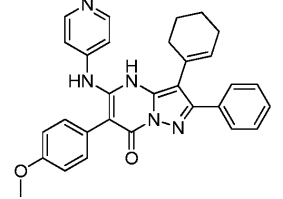
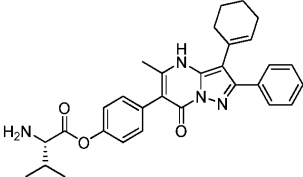
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

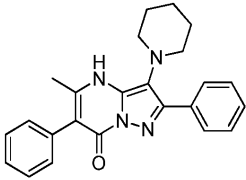
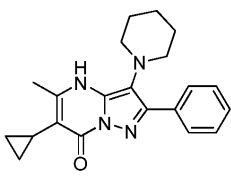
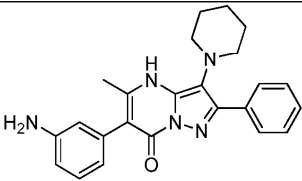
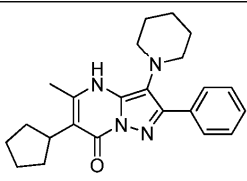
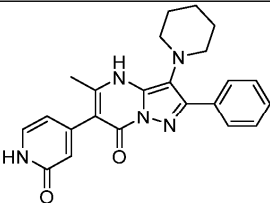
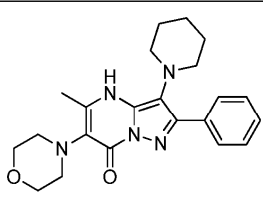
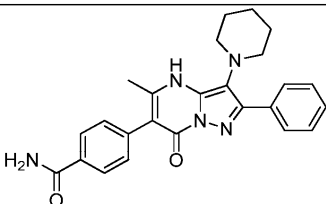
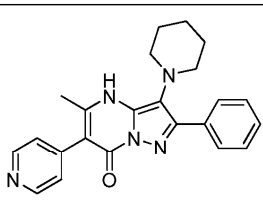
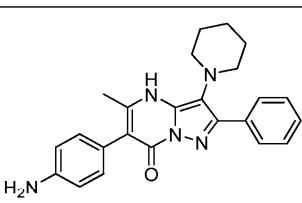
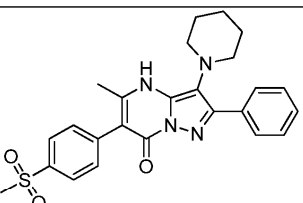
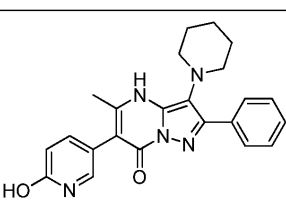
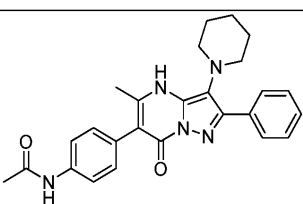
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

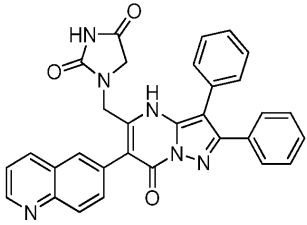
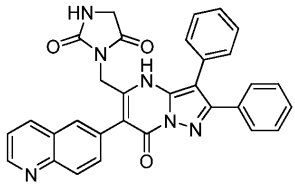
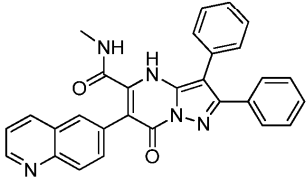
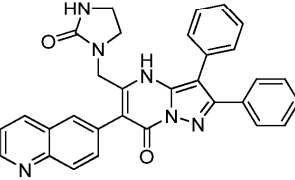
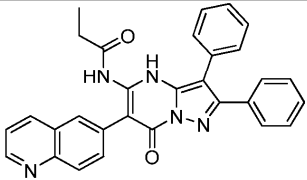
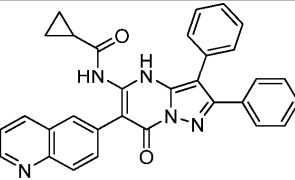
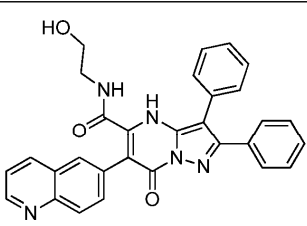
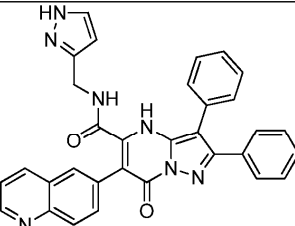
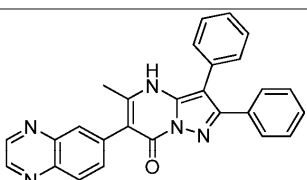
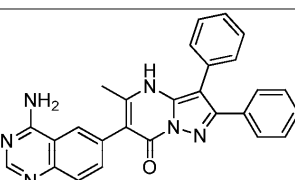
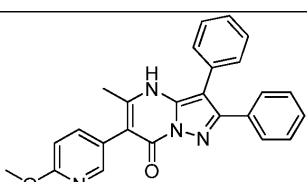
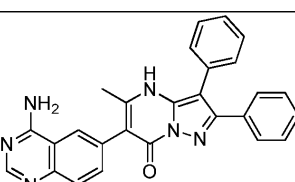
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	
267		268	
269		272	

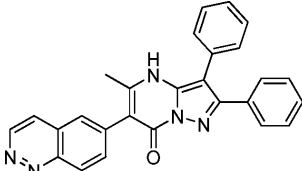
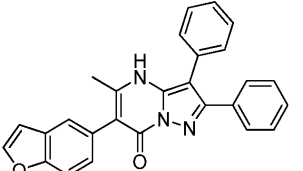
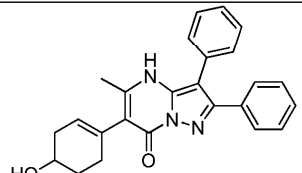
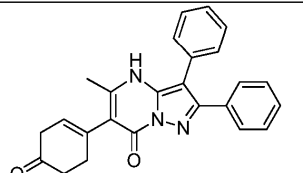
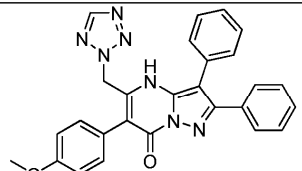
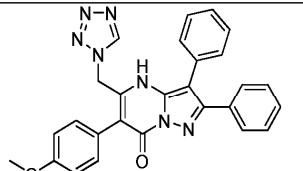
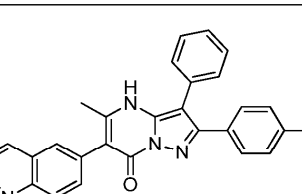
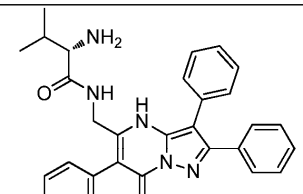
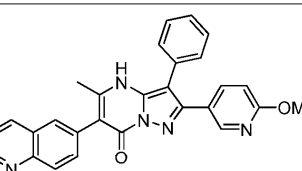
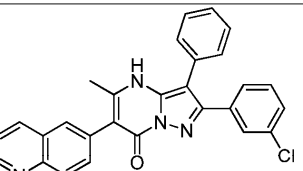
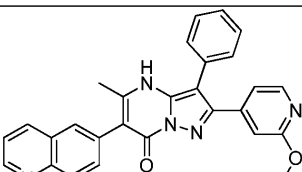
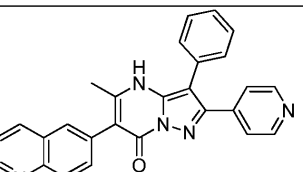
271		274	
273		276	
275		278	
277		280	
279		282	

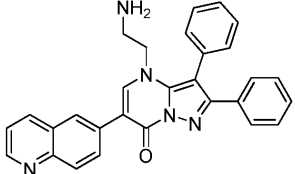
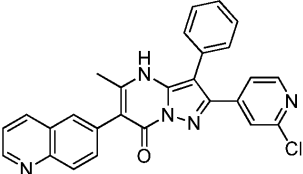
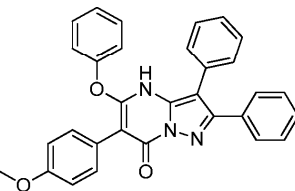
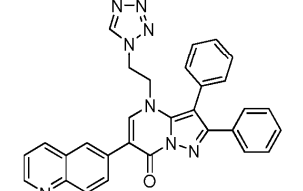
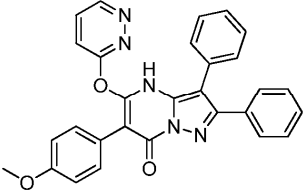
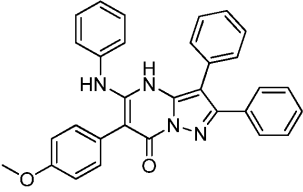
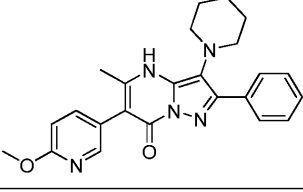
281		286	
283		288	
285		290	
287		292	
297		294	

299		298	
301		300	
303		302	
305		304	
307		306	
309		308	

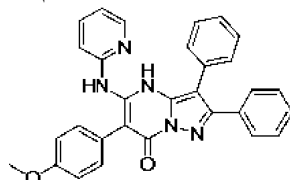
311		310	
313		312	
315		314	
317		316	
319		318	
321		320	

323		322	
325		324	
327		326	
329		328	
331		330	
333		330	

335		334	
337		336	
339		338	
347		340	
349		346	
351		348	

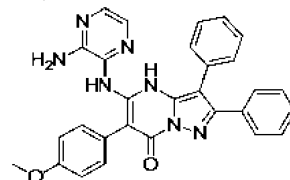
353		350	
355		352	
		354	
		356	
		358	

67. Соединение по п.1, представляющее собой



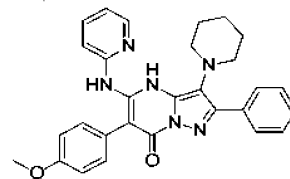
или его фармацевтически приемлемая соль.

68. Соединение по п.1, представляющее собой



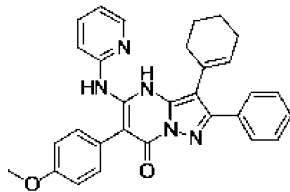
или его фармацевтически приемлемая соль.

69. Соединение по п.1, представляющее собой



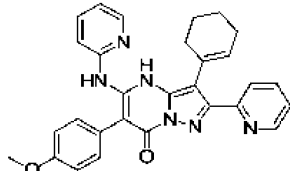
или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Соединение по п.1, представляющее собой



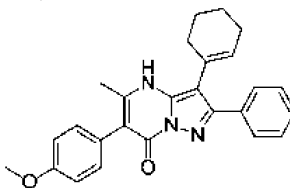
или его фармацевтически приемлемая соль.

71. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

72. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

73. Способ ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) из метионина и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) под действием метионинаденозилтрансферазы-2А (MAT2A) в клетке, включающий введение в указанную клетку эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-72.

74. Способ лечения рака у страдающего от него субъекта, причем указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии гена метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP), отсутствием гена MTAP или сниженной функцией белка MTAP, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-72.

75. Способ по п.74, где указанный рак выбран из группы, состоящей из нейробластомы, карциномы прямой кишки, карциномы толстой кишки, семейной аденоматозной полипозной карциномы и наследственного неполипозного колоректального рака, карциномы пищевода, карциномы губы, карциномы гортани, карциномы гипофаринкса, карциномы языка, карциномы слюнной железы, карциномы желудка, аденокарциномы, медуллярной карциномы щитовидной железы, папиллярной карциномы щитовидной железы, почечной карциномы, карциномы паренхимы почки, карциномы яичника, карциномы шейки матки, карциномы тела матки, карциномы эндометрия, хориокарциномы, карциномы поджелудочной железы, карциномы предстательной железы, карциномы яичка, карциномы груди, карциномы мочевого пузыря, меланомы, опухолей головного мозга, таких как глиобластома, астроцитомы, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, острого лимфатического лейкоза (ОЛЛ), хронического лимфатического лейкоза (ХЛЛ), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы желчного пузыря, бронхиальной карциномы, мелкоклеточной карциномы легкого, немелкоклеточной карциномы легкого, множественной миеломы, базалиомы, тератомы, ретинобластомы, меланомы хориоидеи, семиномы, рабдомиосаркомы, краниофарингиомы, остеосаркомы, хондросаркомы, миосаркомы, липосаркомы, фибросаркомы, саркомы Юинга и плазмоцитомы.

76. Способ по п.75, где указанный рак имеет нулевой уровень MTAP.

77. Способ по п.74 или 75, где указанный рак содержит мутацию KRAS.

78. Способ по п.77, где указанная мутация KRAS представляет собой аминокислотную замену в остатке 12 или 13.

79. Способ по п.77, где указанная мутация KRAS представляет собой G12C, G12R, G12V или G13D.

80. Способ по п.75 или 76, где указанный рак содержит мутацию p53.

81. Способ по п.80, где указанная мутация p53 представляет собой Y126_splice, K132Q, M133K, R174fs, R175H, R196*, C238S, C242Y, G245S, R248W, R248Q, I255T, D259V, S261_splice, R267P, R273C, R282W, A159V или R280K.

82. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-72 и фармацевтически приемлемый носитель, для ингибирования синтеза

S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ под действием MAT2A в клетке.

83. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, опосредованного сверх-экспрессией MAT2A, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-72 и фармацевтически приемлемый носитель.

84. Фармацевтическая композиция для лечения рака, характеризующегося снижением или отсутствием экспрессии метилтиаденозинфосфорилазы (MTAR), отсутствием гена MTAR или сниженной функцией белка MTAR, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-72 и фармацевтически приемлемый носитель.

85. Применение соединения по любому из пп.1-72 или его фармацевтически приемлемой соли для ингибирования синтеза S-аденозилметионина (SAM) из метионина и АТФ под действием MAT2A в клетке.

86. Применение соединения по любому из пп.1-72 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у страдающего от него субъекта, где указанный рак характеризуется снижением или отсутствием экспрессии метилтиаденозинфосфорилазы (MTAR), отсутствием гена MTAR или сниженной функцией белка MTAR.

