

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043752

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.20

(21) Номер заявки
202191498

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

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

(54) 9-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АМИНОТРИАЗОЛОХИНАЗОЛИНА В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ АДЕНОЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/774,077

(32) 2018.11.30

(33) US

(43) 2021.08.20

(86) PCT/US2019/063136

(87) WO 2020/112700 2020.06.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Ларсен Мэттью А., Али Амджад,
Камминг Джаред, Демонг Дуэйн, Ден
Цяолинь, Грэм Томас Х., Хеннесси
Элизабет, Хувер Эндрю Дж., Лю Пин,
Лю Кунь, Мансур Умар Фарук, Пань
Цзяньпин, Пламмер Кристофер У.,
Сазер Аарон, Свамнатхан Ума, Ван
Хуэйцзюнь, Чжан Юнлянь (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Парамонова К.В.,
Джермакян Р.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)

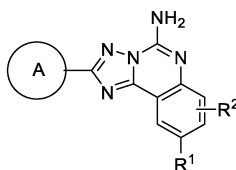
(56) WO-A1-2015027431
WO-A1-2017008205

ADENOT M BENEZECH V BOMPART
J BONNET PA CHAPAT JP GRASSY
G ED - LASMEZAS CORINNE: "Interest
of cluster significance analysis in structure-
affinity relationships for non-xanthine heterocyclic
antagonists of adenosine", EUROPEAN JOURNAL
OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER,
AMSTERDAM, NL, vol. 32, no. 6, 1 June 1997
(1997-06-01), pages 493-504, XP004088460, ISSN:
0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(97)84012-3,
Table II on page 496

WO-A1-2018136700

P. Fishman ET AL.: "Adenosine Receptors and
Cancer" In: "HANDBOOK OF EXPERIMENTAL
PHARMACOLOGY.", 1 January 2009 (2009-01-01),
SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, XP055557747,
ISSN: 0171-2004 vol. 193, pages 399-441, DOI:
10.1007/978-3-540-89615-9_14, the whole document

(57) Во многих своих вариантах осуществления настоящее изобретение относится к определенным 9-замещенным аминотриазолохиназолиновым соединениям структурной формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А, R¹ и R² определены в настоящем описании, фармацевтическим композициям, содержащим такое соединение, и применению такого соединения для лечения рака, опосредованного аденозиновыми рецепторами A2a и/или A2b (отдельно и в комбинации с антагонистом PD-1).

B1

043752

043752

B1

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют по меньшей мере один из аденозиновых рецепторов A2a и A2b, и их фармацевтически приемлемым солям, а также к композициям, содержащим такое(ие) соединение(я) и соли, способам синтеза таких соединений и их применению в лечении множества заболеваний, состояний или нарушений, которые опосредуются, по меньшей мере частично, аденозиновым рецептором A2a и/или аденозиновым рецептором A2b. Такие заболевания, состояния и нарушения включают в себя, без ограничения, рак и иммуноопосредованные нарушения. Настоящее изобретение также относится к комбинированной терапии, что включает в себя без ограничения комбинацию, содержащую соединение по настоящему изобретению и антагонист PD-1.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Аденозин представляет собой пуриновое нуклеозидное соединение, состоящее из аденина и рибофуранозы, молекулы сахара рибозы. Аденозин в природе встречается у млекопитающих и играет важную роль в различных биохимических процессах, включая в себя передачу энергии (в виде аденозинтрифосфата и аденозинмонофосфата) и передачу сигналов (в виде циклического аденозинмонофосфата). Аденозин также является причиной процессов, связанных с расширением сосудов, включая в себя расширение относящихся к сердцу сосудов. Он также действует как нейромодулятор (например, считается, что он способствует засыпанию). Помимо участия в этих биохимических процессах, аденозин используется в качестве терапевтического антиаритмического средства для лечения наджелудочковой тахикардии и других показаний.

Аденозиновые рецепторы представляют собой класс пуринергических связанных с G-белком рецепторов с аденозином в качестве эндогенного лиганда. Четыре типа аденозиновых рецепторов у людей обозначаются как A1, A2a A2b и A3. Модуляция A1 была предложена для поддержания и лечения неврологических нарушений, астмы и сердечной и почечной недостаточности, среди прочего. Модуляция A3 была предложена для поддержания и лечения астмы и хронических обструктивных заболеваний легких, глаукомы, рака, инсульта и других показаний. Также считается, что модуляция рецепторов A2a и A2b имеет потенциальное терапевтическое применение.

Считается, что в центральной нервной системе антагонисты A2a проявляют антидепрессивные свойства и стимулируют когнитивные функции. Рецепторы A2a присутствуют в высокой плотности в базальных ганглиях, что, как известно, играет важную роль в контроле движений. Следовательно, антагонисты рецептора A2a считаются применимыми при лечении депрессии и улучшении двигательных нарушений, вызванных нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, старческое слабоумие (как при болезни Альцгеймера), и при различных психозах органического происхождения.

Установлено, что в иммунной системе передача сигналов аденозина через рецепторы A2a и рецепторы A2b, экспрессируемые на различных иммунных клетках и эндотелиальных клетках, играет важную роль в защите тканей во время воспалительных реакций. Таким образом (и другими способами) опухоли, как было показано, уклоняются от ответов хозяина, подавляя иммунную функцию и способствуя толерантности. (См., например, Fishman, P., et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* (2009) 193:399-441). Более того, было обнаружено, что аденозиновые рецепторы на поверхности клеток A2a и A2b активируются в различных опухолевых клетках. Таким образом, антагонисты аденозиновых рецепторов A2a и/или A2b представляют собой новый класс многообещающих онкологических терапевтических средств. Например, активация аденозиновых рецепторов A2a приводит к ингибированию иммунного ответа на опухоли различными типами клеток, включая в себя без ограничения: ингибирование цитотоксичности естественных клеток-киллеров, ингибирование опухолеспецифической активности CD4+/CD8+, стимулирование образования регуляторных T-клеток LAG-3 и Foxp3+ и опосредование ингибирования регуляторных T-клеток. Также было показано, что ингибирование аденозинового рецептора A2a увеличивает эффективность ингибиторов PD-1 за счет усиления противоопухолевых T-клеточных ответов. Поскольку каждый из этих иммуносупрессивных путей был идентифицирован как механизм, с помощью которого опухоли уклоняются от ответов хозяина, схема иммунотерапии рака, которая включает в себя антагонист рецепторов A2a и/или A2b, отдельно или вместе с одним или более другими терапевтическими средствами, предназначенными для ослабления супрессии иммунитета, может привести к усилению иммунотерапии опухоли. (См., например, P. Beavis, et al., *Cancer Immunol. Res.* DOI: 10.1158/2326-6066. CIR-14-0211, February 11, 2015; Willingham, SB., et al., *Cancer Immunol. Res.*, 6(10), 1136-49; и Leone RD, et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, Aug 2018, Vol. 67, Issue 8, 1271-1284).

При лечении химиотерапией и лучевой терапией раковые клетки высвобождают АТФ в микроокружение опухоли, которая впоследствии превращается в аденозин. (См. Martins, I., et al., *Cell Cycle*, vol. 8, issue 22, pp. 3723 to 3728). Затем аденозин может связываться с рецепторами A2a и притуплять противоопухолевый иммунный ответ посредством механизмов, подобных описанным выше. Было высказано предположение, что введение антагонистов рецептора A2a во время химиотерапии или лучевой терапии приводит к росту опухолеспецифических T-клеток, одновременно предотвращая индукцию опухолеспецифических регуляторных T-клеток. (Young, A., et al., *Cancer Discovery* (2014) 4:879-888).

Считается, что комбинация антагониста рецептора A2a с противоопухолевыми вакцинами обеспе-

чивает по меньшей мере дополнительный терапевтический эффект с учетом различных механизмов их действия. Кроме того, антагонисты рецептора A2a могут быть применимы в комбинации с блокаторами контрольных точек. В качестве примера считается, что комбинация ингибитора PD-1 и ингибитора аденозинового рецептора A2a снижает способность опухолей ингибировать активность опухолеспецифических эффекторных Т-клеток. (См., например, Willingham, SB., et al., *Cancer Immunol. Res.*; 6(10), 1136-49; Leone, RD., et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, Aug 2018, Vol. 67, Issue 8, pp. 1271-1284; Fishman, P., et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* (2009) 193:399-441; и Sitkovsky, MV., et al., (2014) *Cancer Immunol. Res* 2:598-605).

Рецептор A2b представляет собой связанный с G-белком рецептор, обнаруженный в различных типах клеток. Рецепторам A2b для активации требуются более высокие концентрации аденозина, чем для других подтипов аденозиновых рецепторов, включая в себя A2a. (Fredholm, BB., et al., *Biochem. Pharmacol.* (2001) 61:443-448). Состояния, которые активируют A2b, наблюдались, например, в опухолях, где наблюдается гипоксия. Таким образом, рецептор A2b может играть важную роль в патофизиологических состояниях, связанных с массивным высвобождением аденозина. Хотя путь(и), связанный(ые) с опосредованным рецептором A2b ингибированием, не совсем понятен, считается, что ингибирование рецепторов A2b (отдельно или вместе с рецепторами A2a) может блокировать проонкогенные функции аденозина в микроокружении опухоли, включая в себя подавление функции Т-клеток и ангиогенеза и, таким образом, увеличивать количество форм рака, излечиваемых ингибированием этих рецепторов.

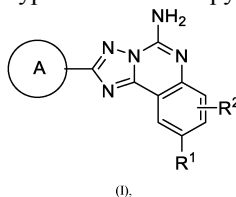
Рецепторы A2b экспрессируются в основном на миелоидных клетках. Связывание рецепторов A2b на миелоидных супрессорных клетках (MDSC) приводит к их размножению *in vitro* (Ryzhov, S. et al., *J. Immunol.* 2011, 187:6120-6129). MDSC подавляют пролиферацию Т-клеток и противоопухолевые иммунные ответы. Селективные ингибиторы рецепторов A2b и нокауты рецепторов A2b ингибируют рост опухоли на мышинных моделях за счет увеличения MDSC в микроокружении опухоли (Iannone, R., et al., *Neoplasia* Vol. 13 No. 12, (2013) pp. 1400-1409; Ryzhov, S., et al., *Neoplasia* (2008) 10: 987-995). Таким образом, ингибирование рецептора A2b стало привлекательной биологической мишенью для лечения различных форм рака с участием миелоидных клеток. Примеры форм рака, которые экспрессируют рецепторы A2b, можно легко получить путем анализа общедоступной базы данных TCGA. Такие формы рака включают в себя, среди прочего, рак легких, толстой кишки, головы и шеи и шейки матки, которые более подробно обсуждаются ниже.

Ангиогенез играет важную роль в росте опухоли. Процесс ангиогенеза строго регулируется множеством факторов и запускается аденозином при определенных обстоятельствах, связанных с гипоксией. Рецептор A2b экспрессируется в эндотелиальных клетках микрососудов человека, где он играет важную роль в регуляции экспрессии ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В некоторых типах опухолей гипоксия вызывает активацию рецепторов A2b, что позволяет предположить, что ингибирование рецепторов A2b может ограничивать рост опухоли за счет ограничения поступления кислорода к опухолевым клеткам. Кроме того, эксперименты с активацией аденилатциклазы показывают, что рецепторы A2b являются единственным подтипом аденозиновых рецепторов в некоторых опухолевых клетках, предполагая, что антагонисты рецепторов A2b могут оказывать влияние на определенные типы опухолей. (См., например, Feoktistov, I., et al., (2003) *Circ. Res.* 92:485-492; и P. Fishman, P., et al., *Handb. Exp. Pharmacol.* (2009) 193:399-441).

Ввиду их многообещающего и разнообразного терапевтического потенциала в настоящей области техники остается потребность в мощных и селективных ингибиторах аденозиновых рецепторов A2a и/или A2b для применения отдельно или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Настоящее изобретение направлено на решение этой и других задач.

Сущность настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям (в дальнейшем называются соединения по настоящему изобретению), которые, неожиданно и предпочтительно, получены как ингибиторы аденозинового рецептора A2a и/или аденозинового рецептора A2b. Соединения по настоящему изобретению характеризуются структурой согласно структурной формуле (I):



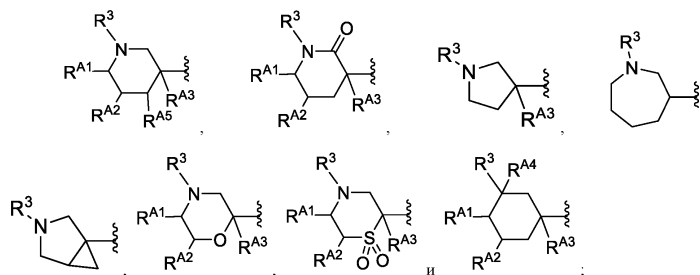
или их фармацевтически приемлемая соль,

где кольцо A, R¹ и R² определены ниже:

R¹ выбран из F и Cl;

R² представляет собой O(C₁-C₆)алкил;

кольцо A представляет собой фрагмент, выбранный из:



R^3 выбран из пиразолила, триазолила и пиридинила, причем указанный пиразолил и указанный триазолил замещены 1 или 2 R^{3A} группами и где указанный пиридинил замещен 1, 2 или 3 R^{3A} группами, где каждый R^{3A} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_1-C_6) алкил-OH, (C_1-C_6) галогеналкила, $O(C_1-C_6)$ галогеналкила, оксо-, (C_1-C_4) алкилC(O) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкилCH(OH) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкил-S(O) $_2(C_1-C_3)$ алкила, $-(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкила и $-(CH_2)_n$ 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода и азота, причем указанный (C_3-C_7) циклоалкил и указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил каждый является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из F, Cl, OH, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила;

n представляет собой 0, 1 или 2;

R^{A1} выбран из H и (C_1-C_4) алкила;

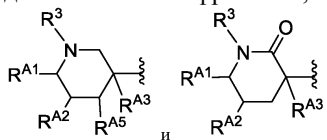
R^{A2} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

R^{A3} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

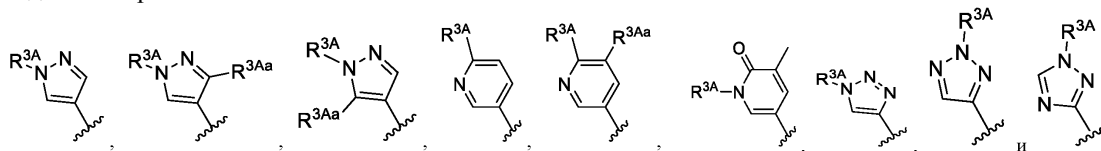
R^{A4} выбран из H и OH; и

R^{A5} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила.

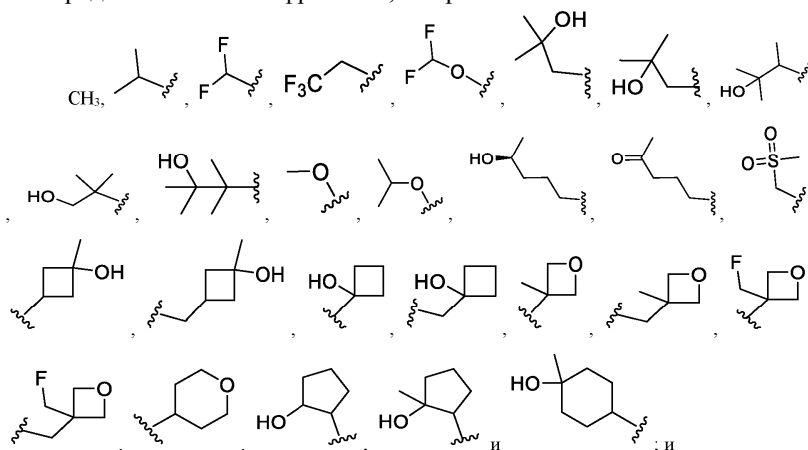
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой F; и R^2 представляет собой OCH₃. В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где R^3 выбран из

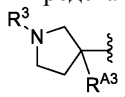


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

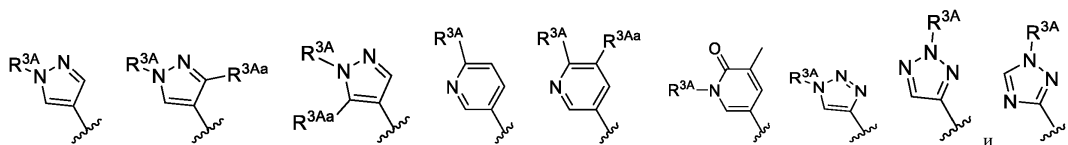


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

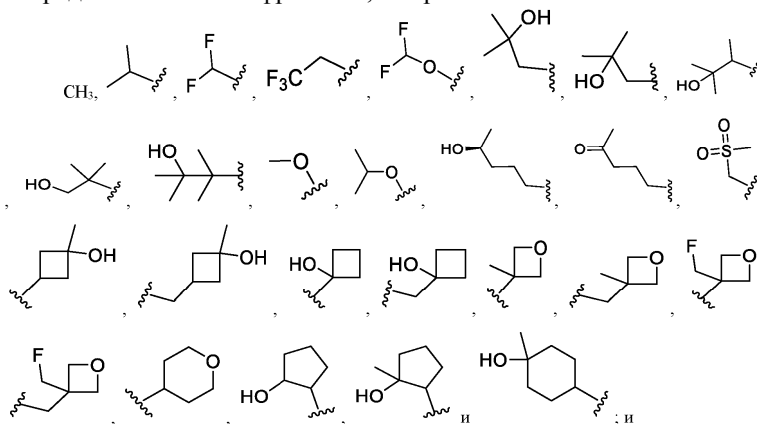
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

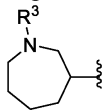


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

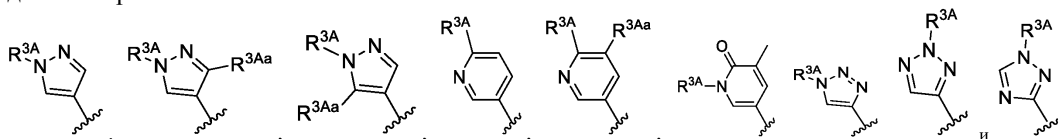


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

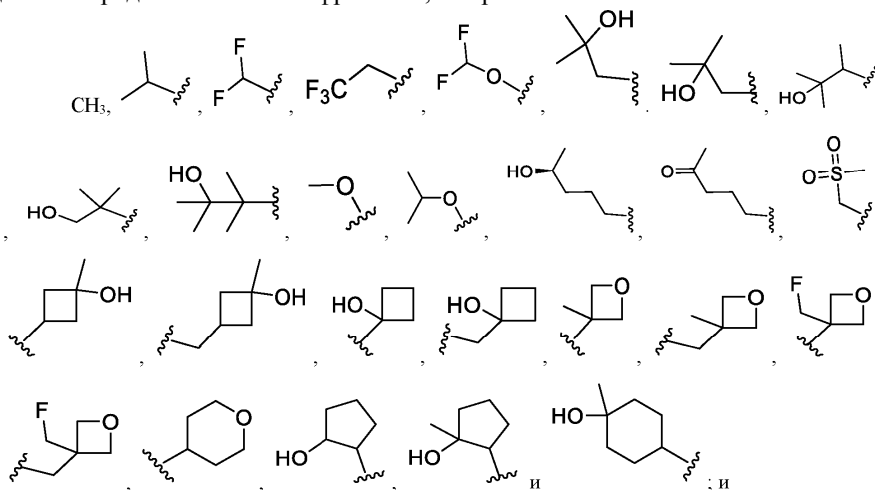
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

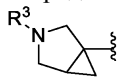


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

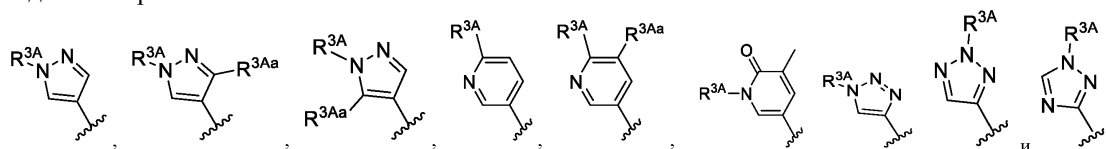


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

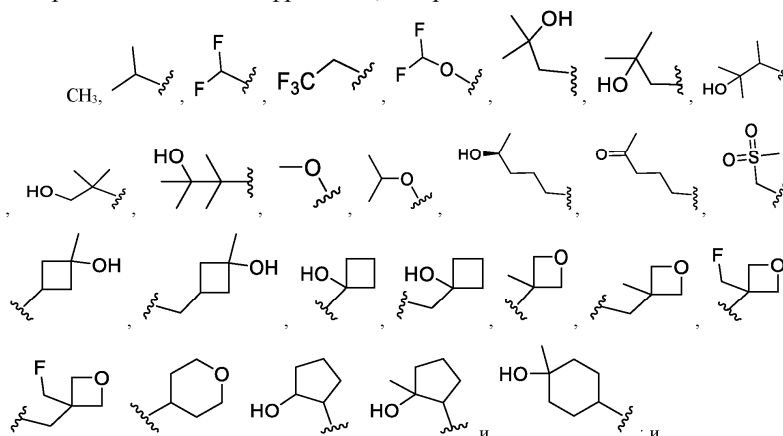
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

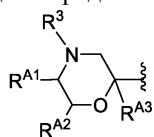


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

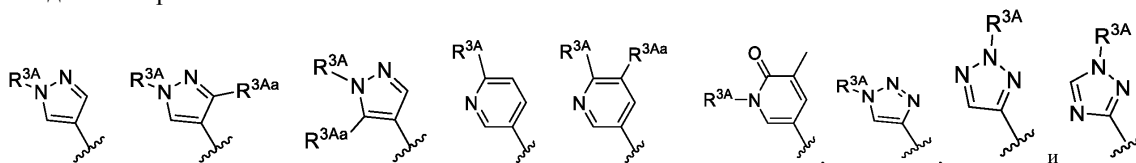


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

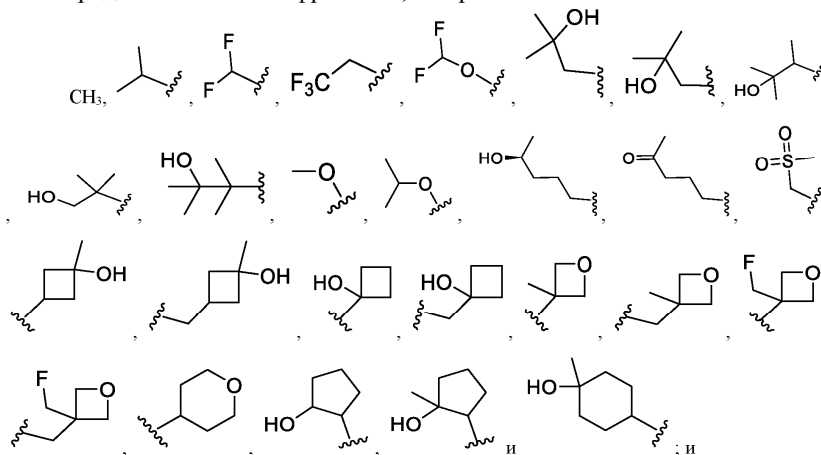
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

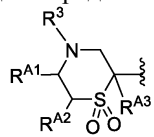


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

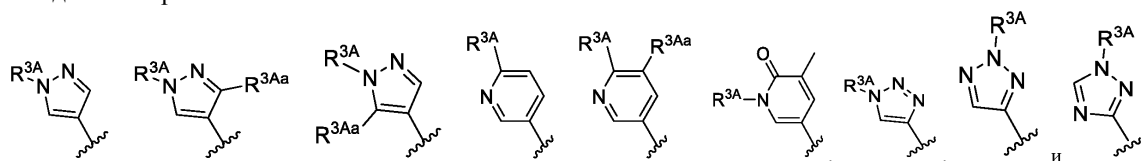


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

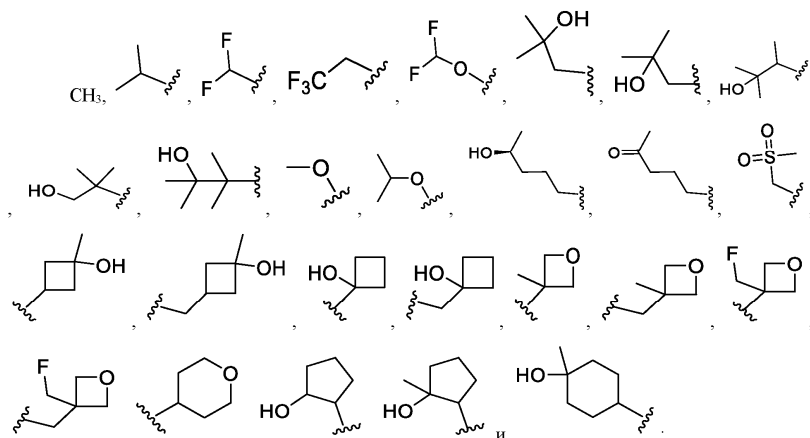
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

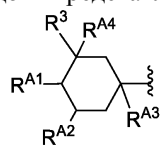


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

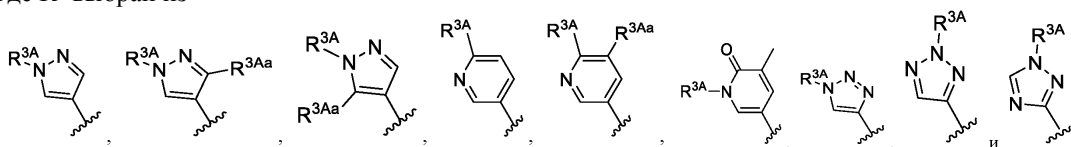


и каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

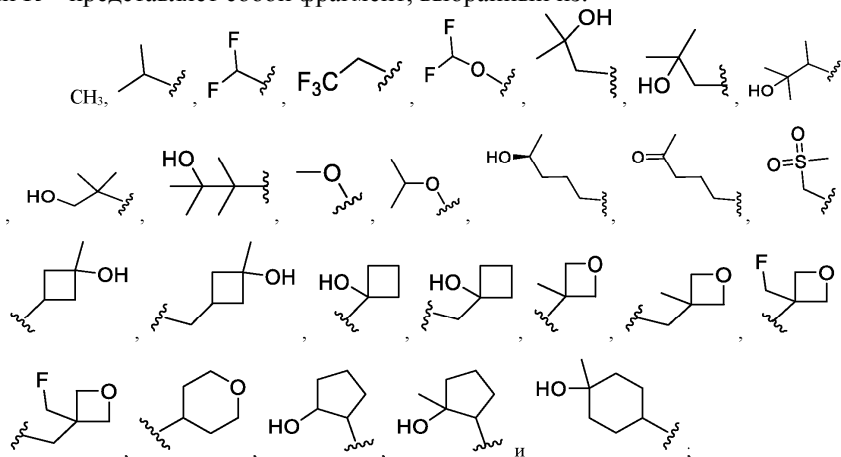
В одном варианте осуществления, кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

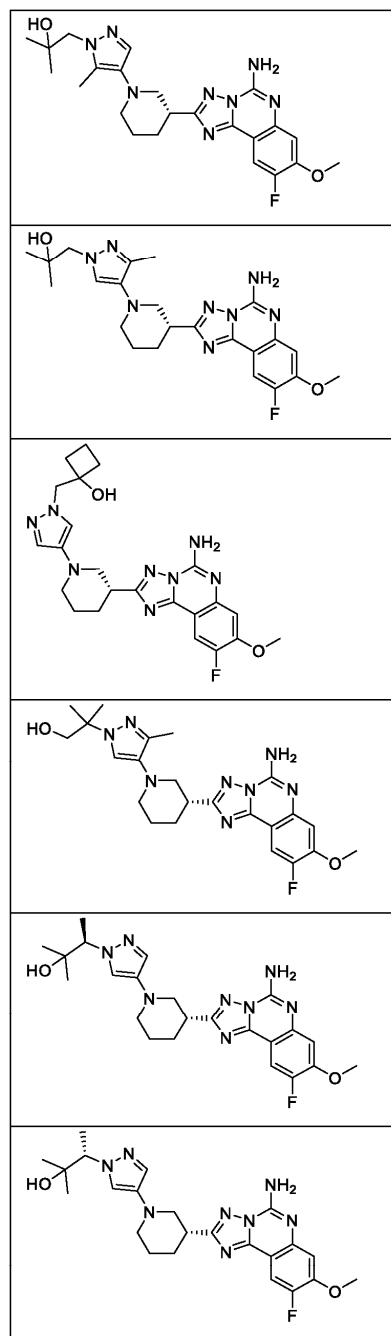
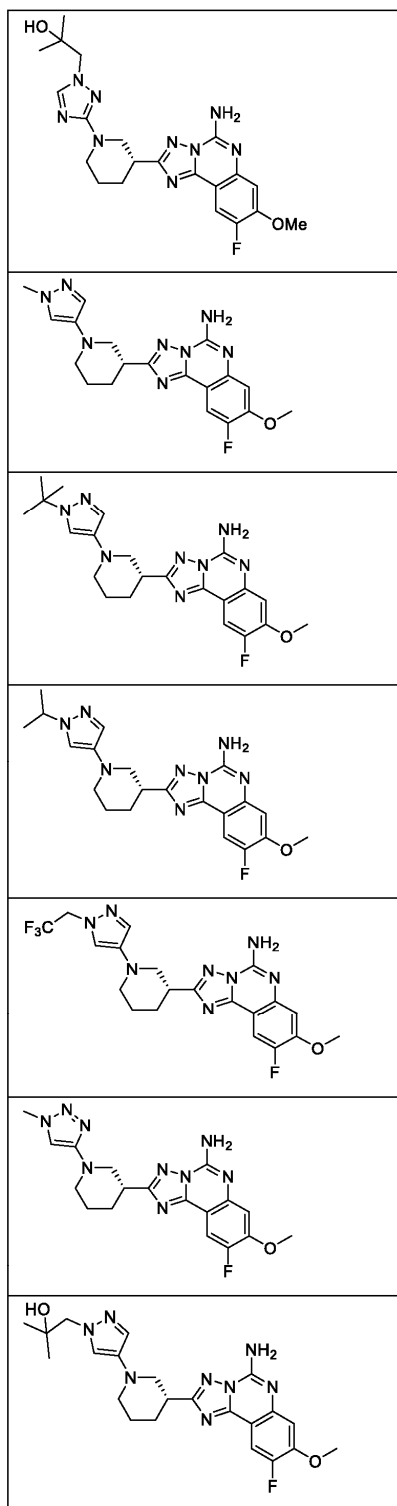


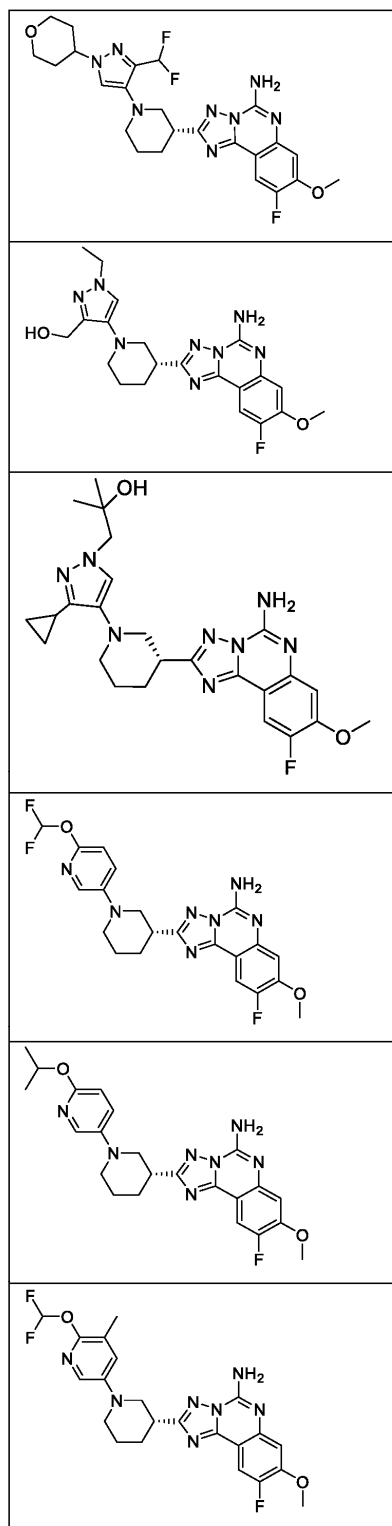
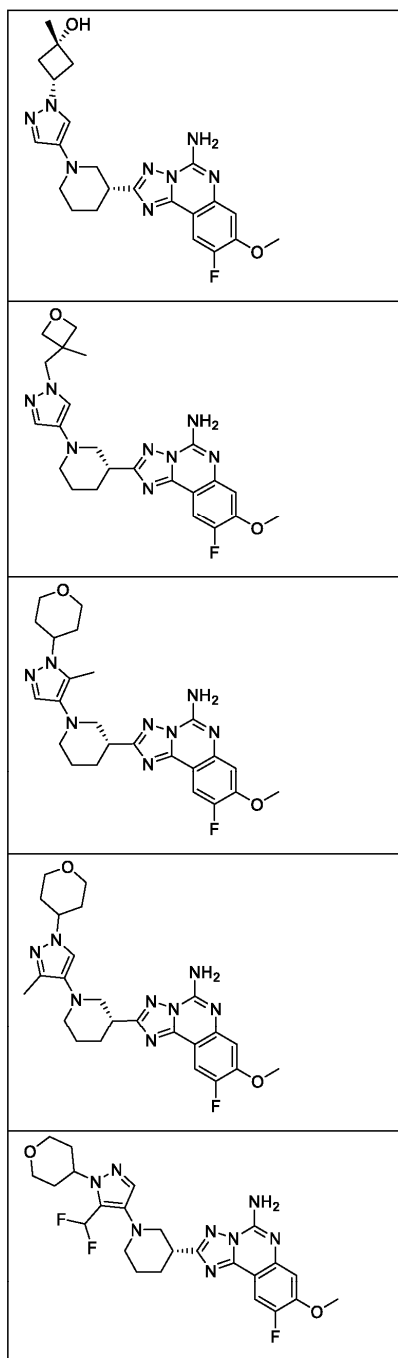
где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

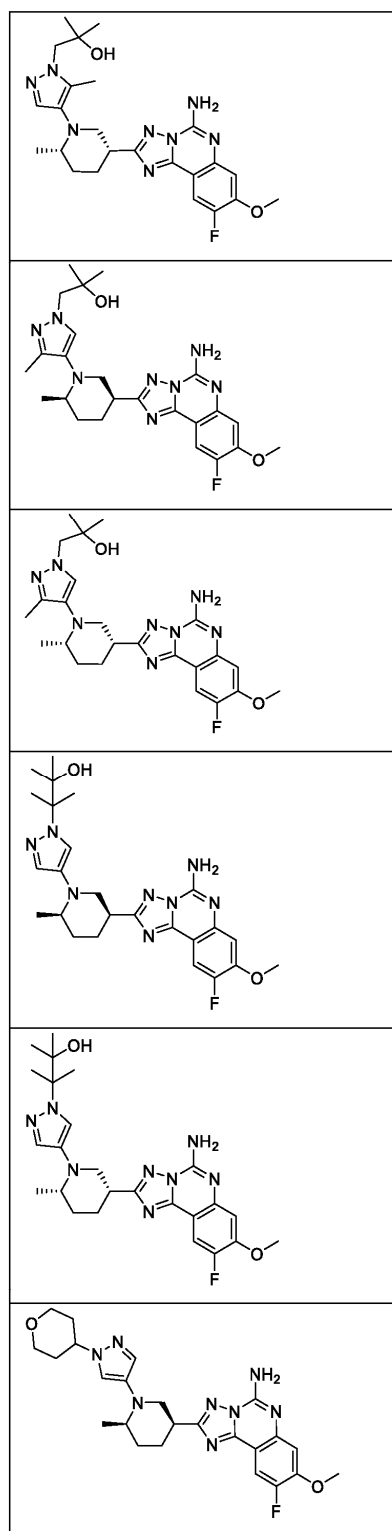
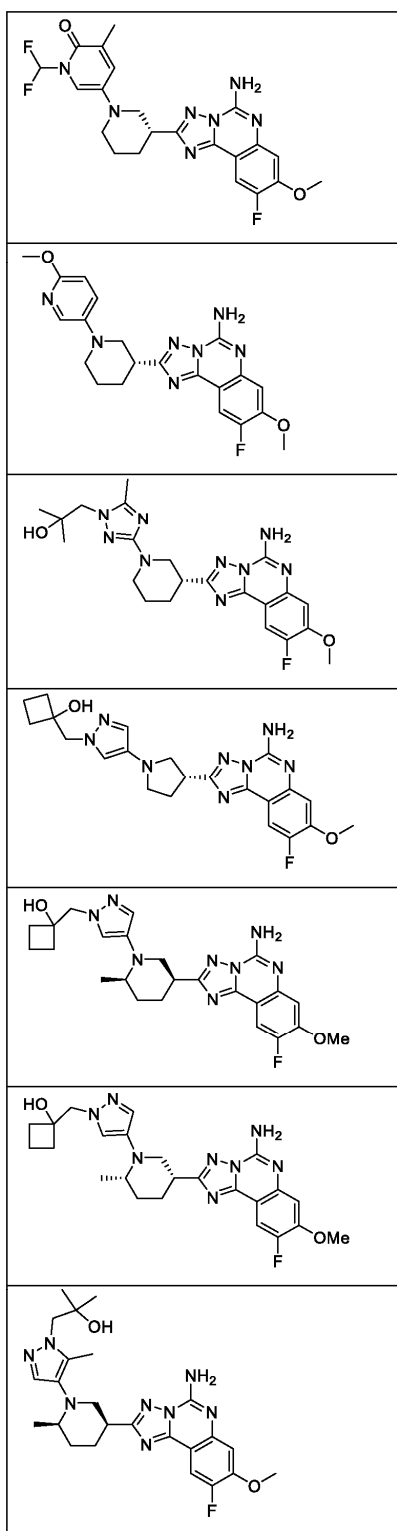


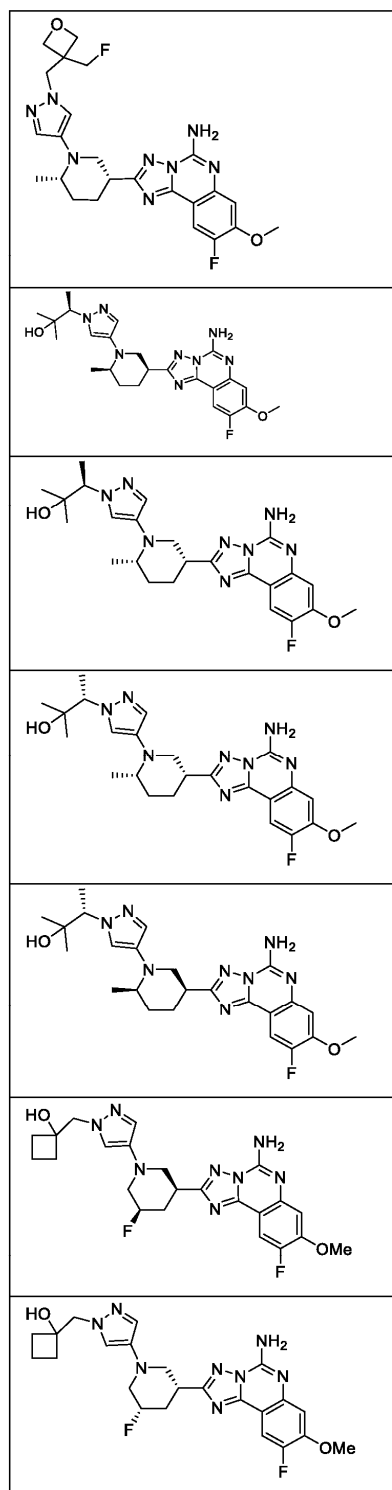
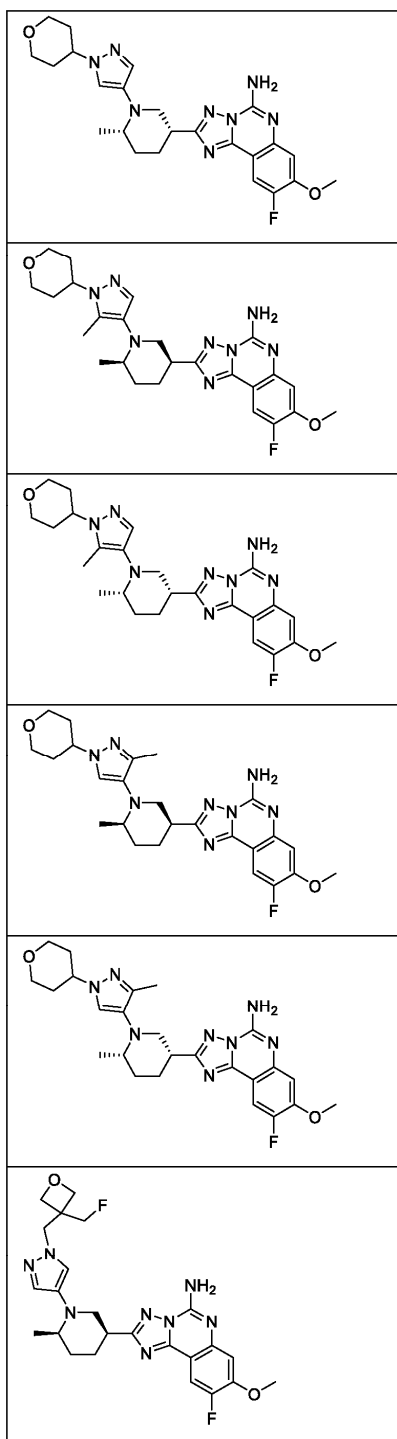
каждый R^{Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

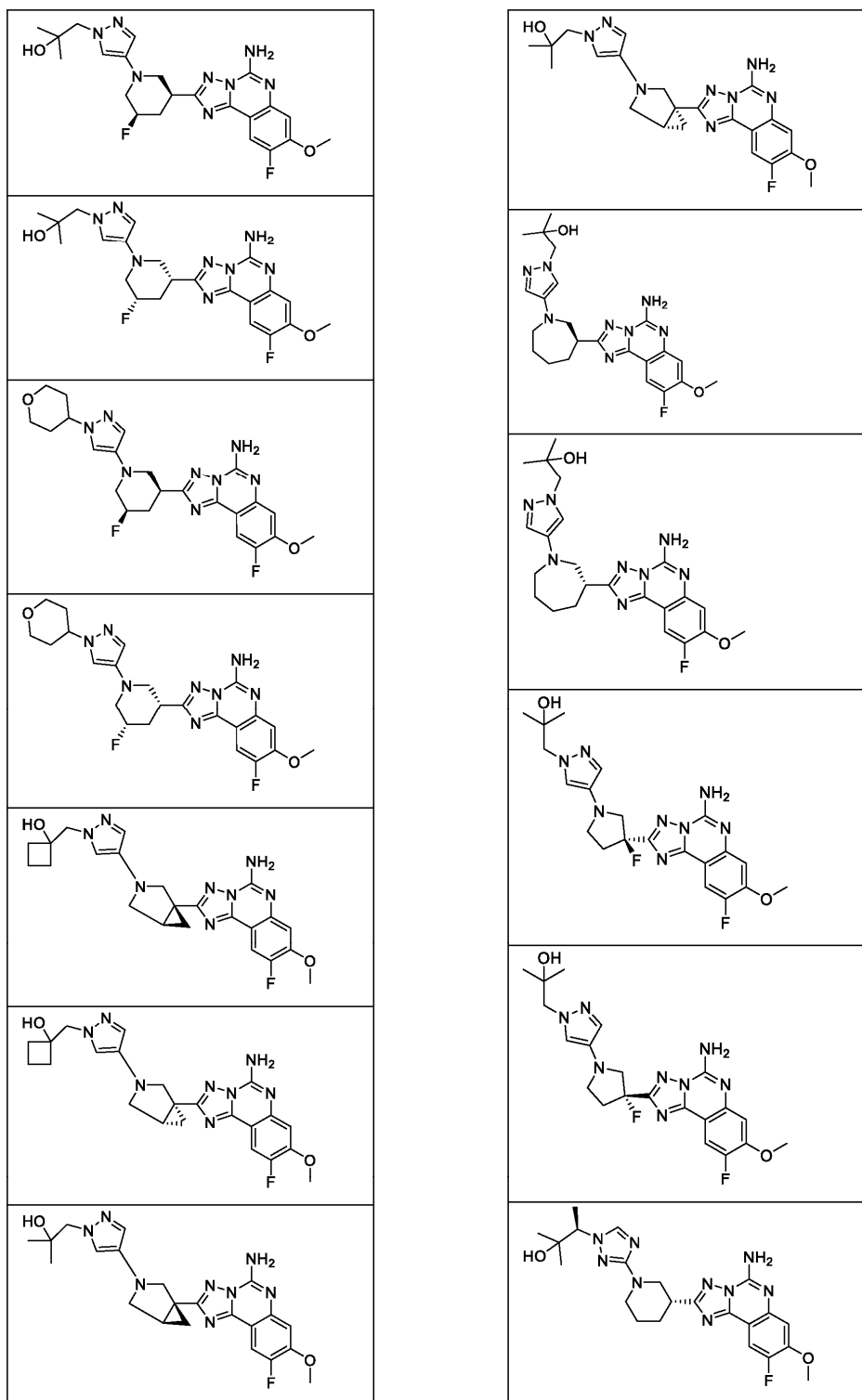
В одно варианте осуществления предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

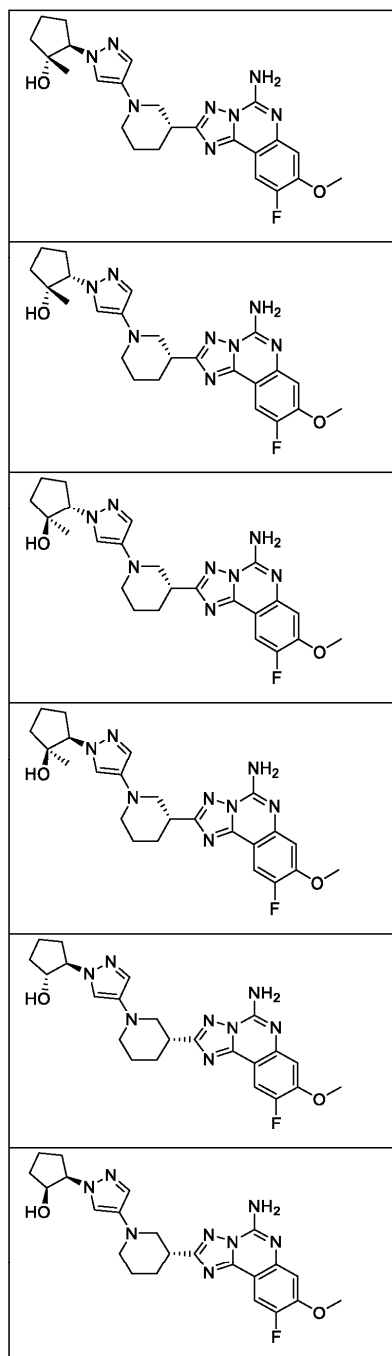
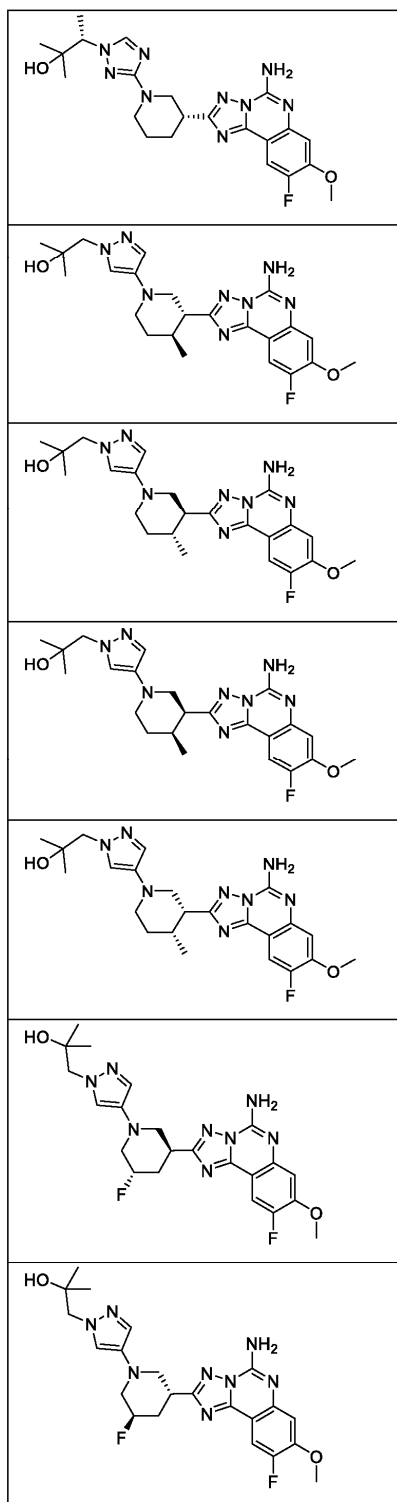


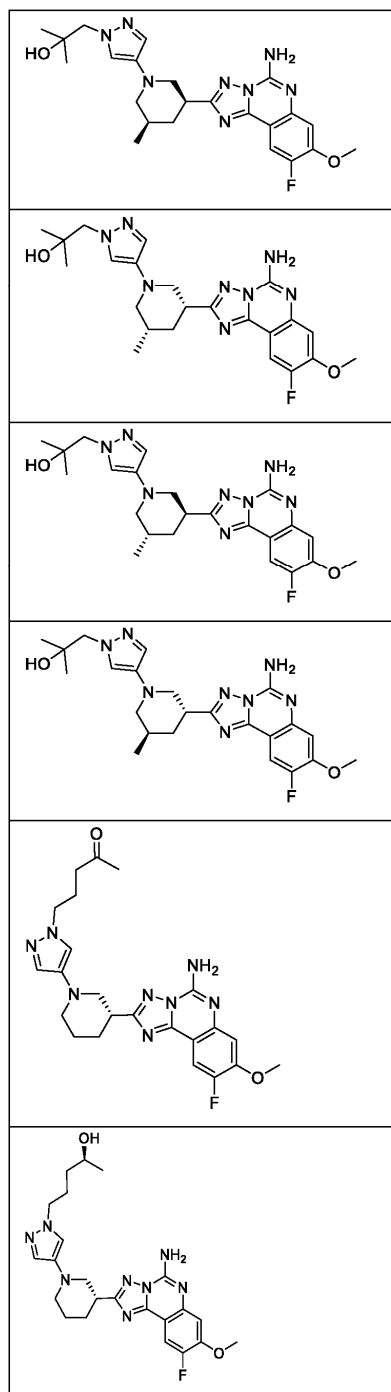
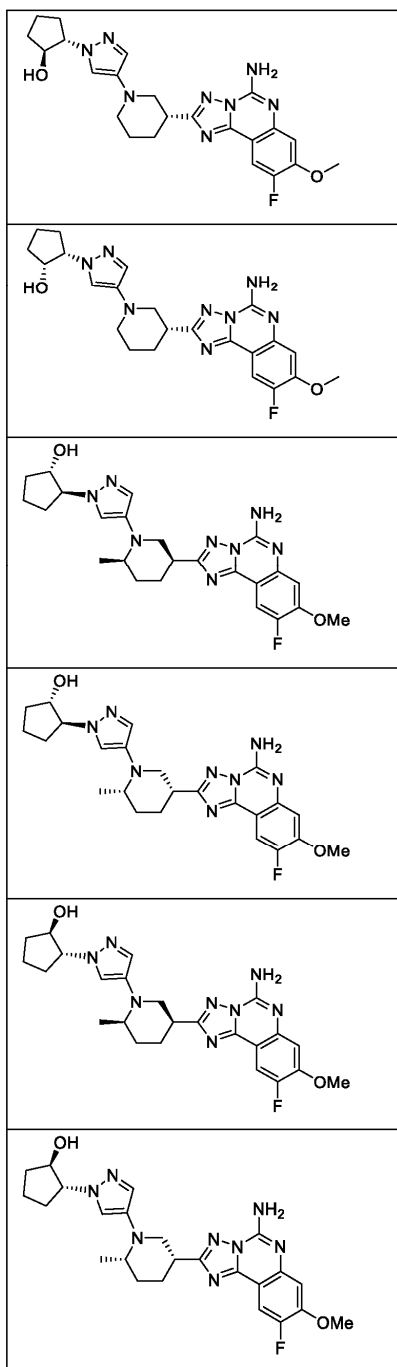


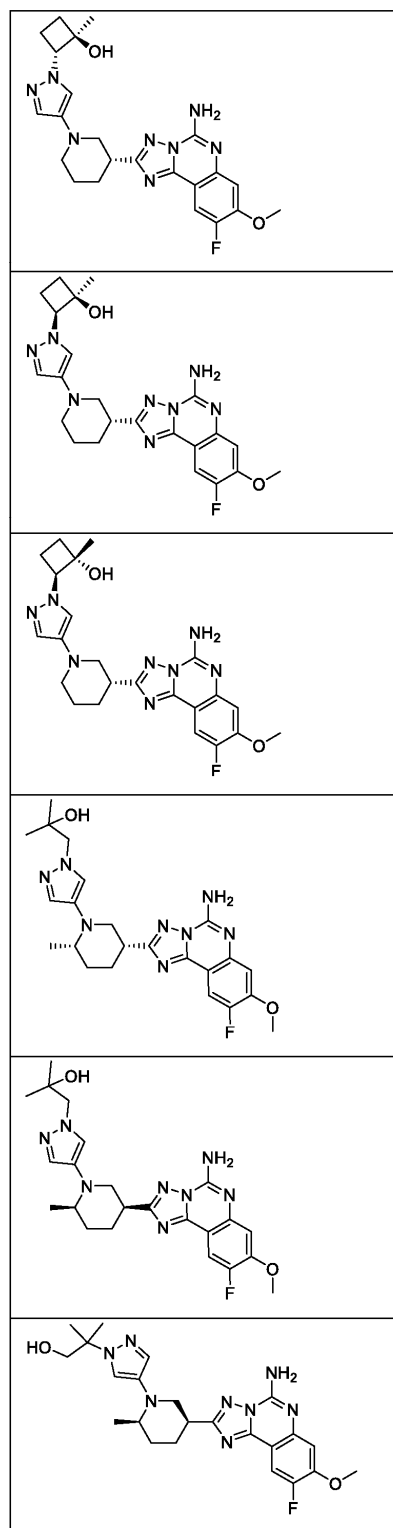
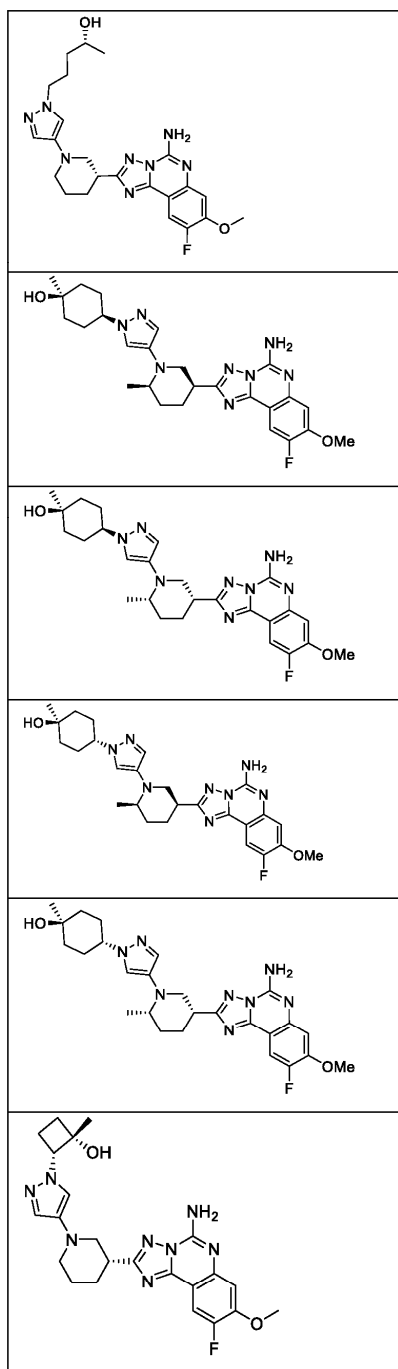


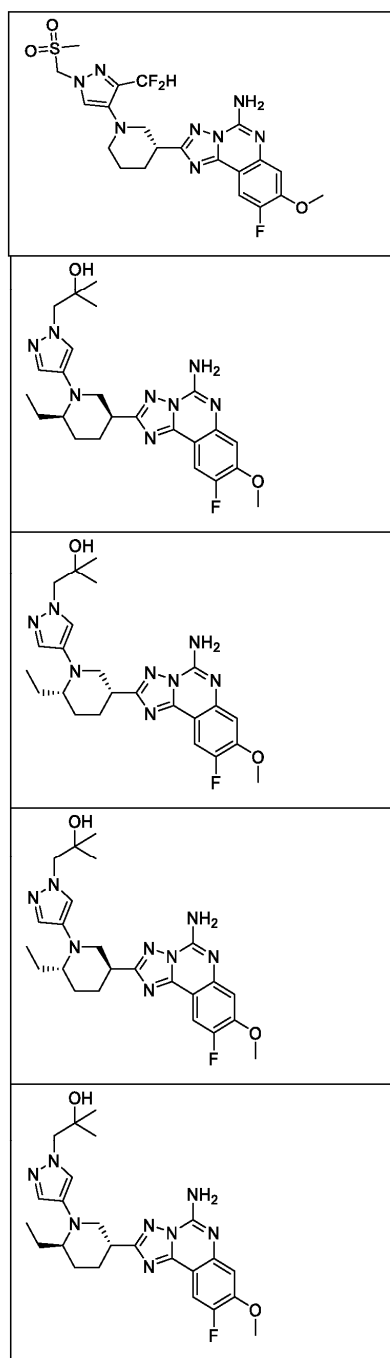
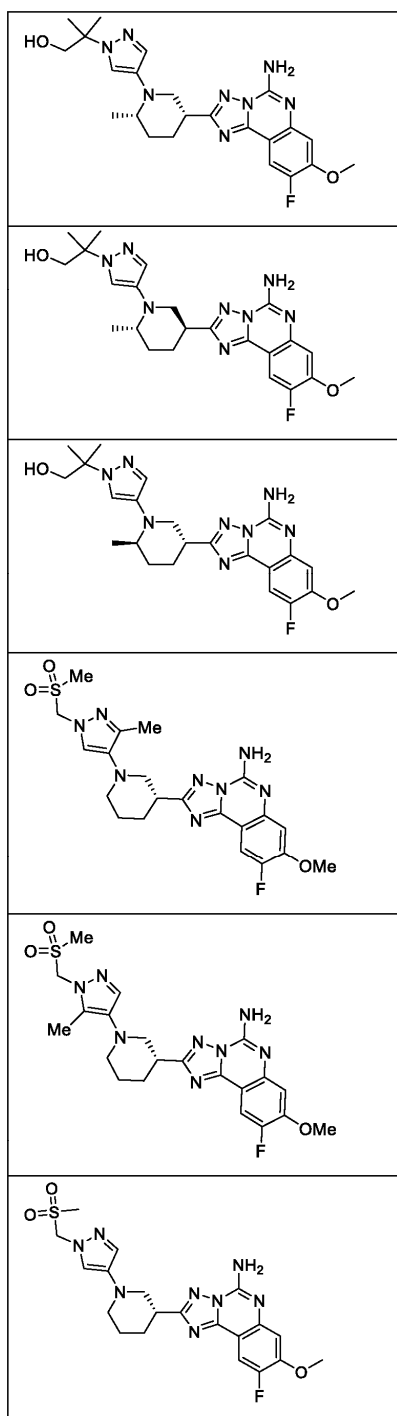


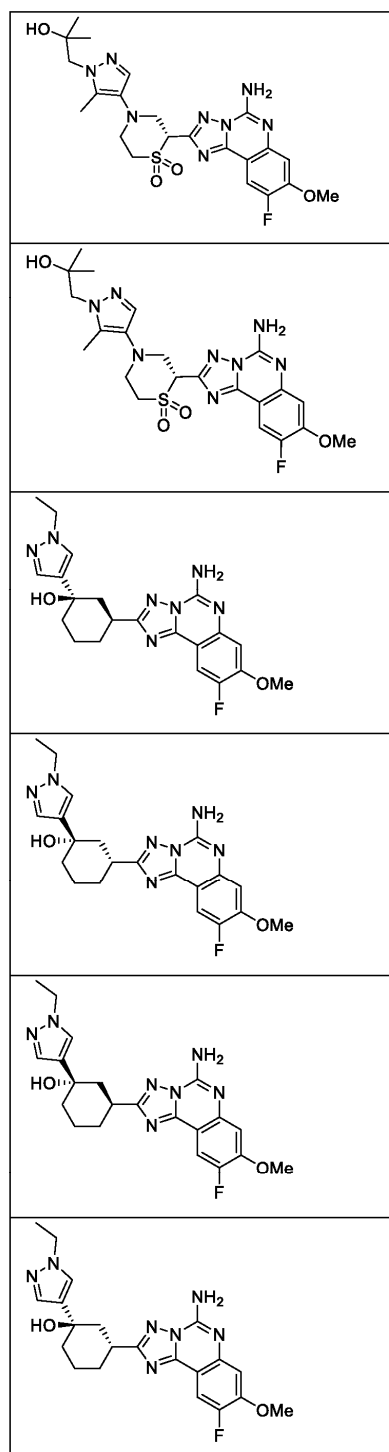
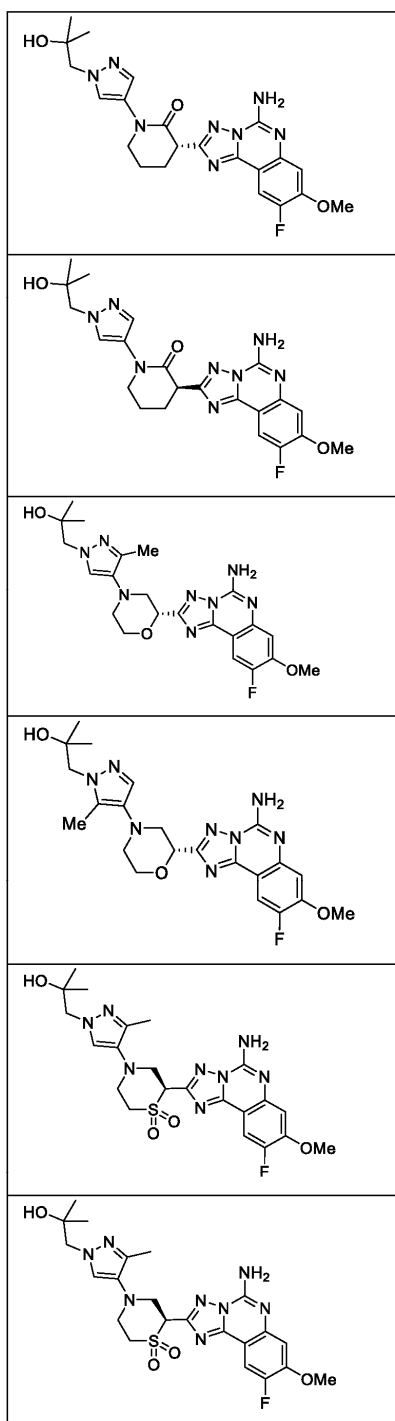


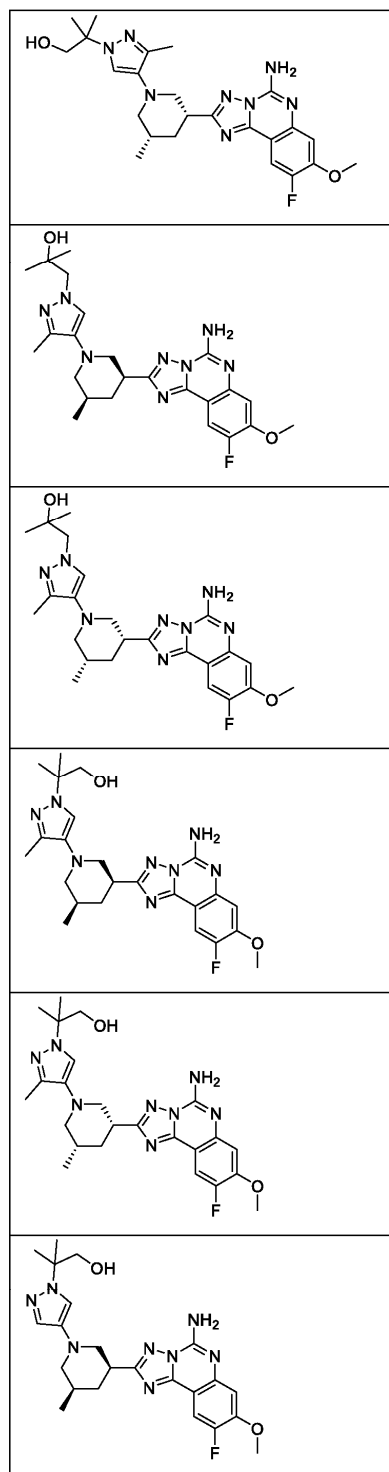
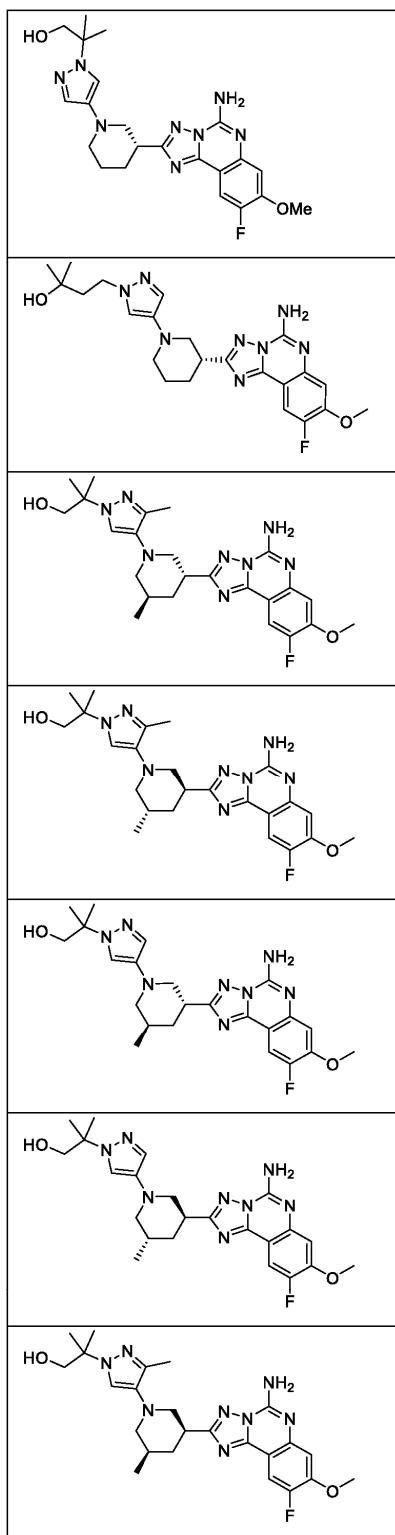


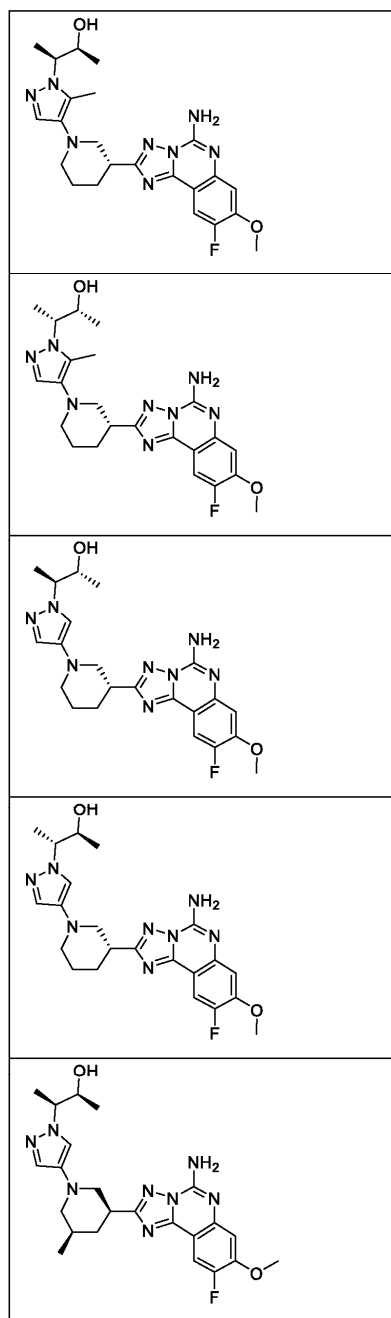
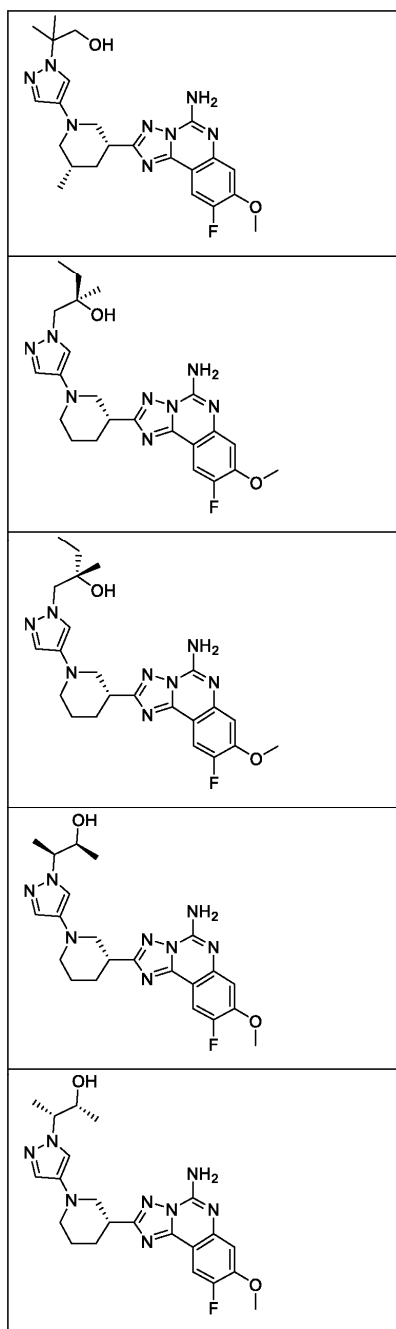


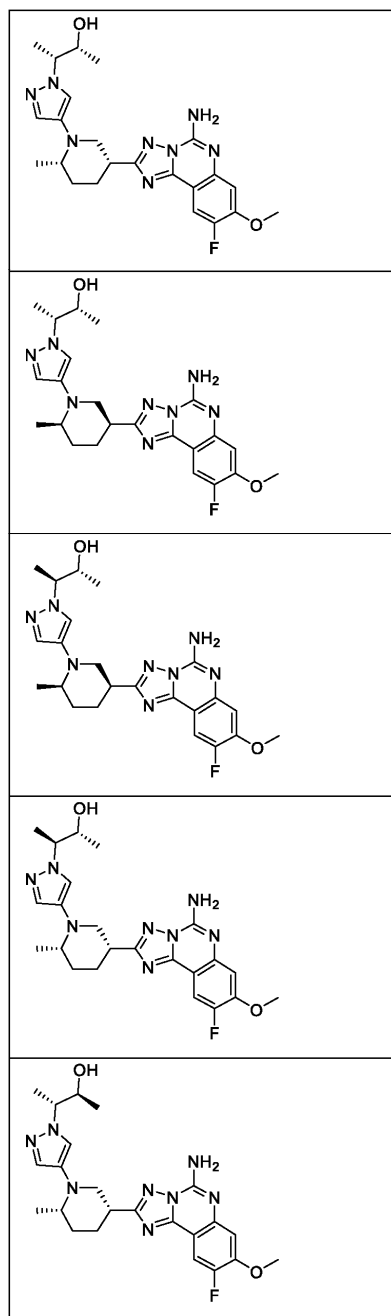
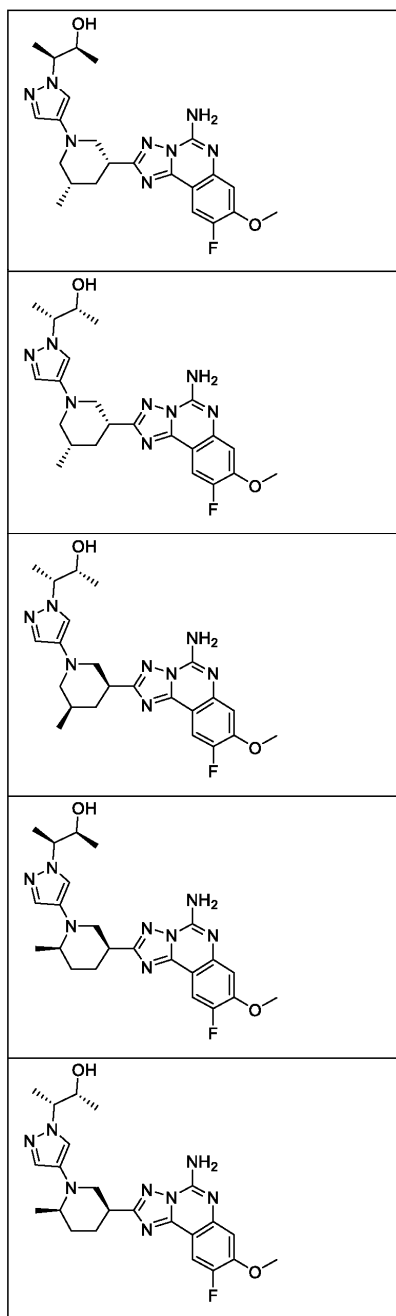


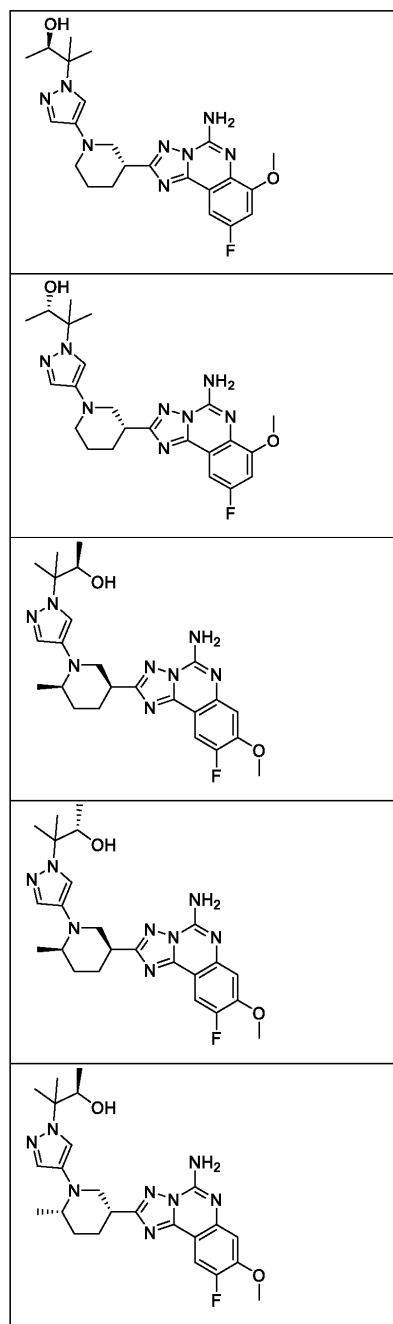
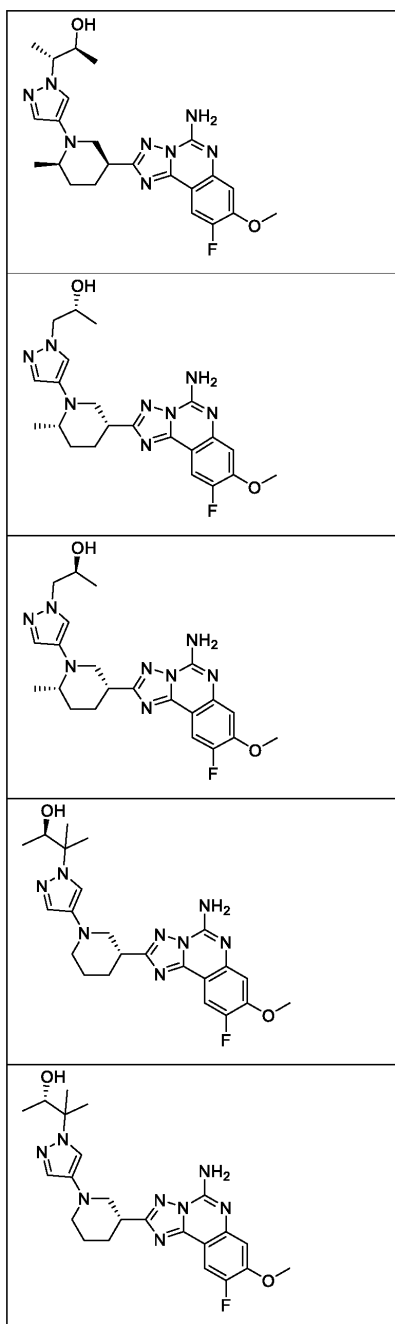


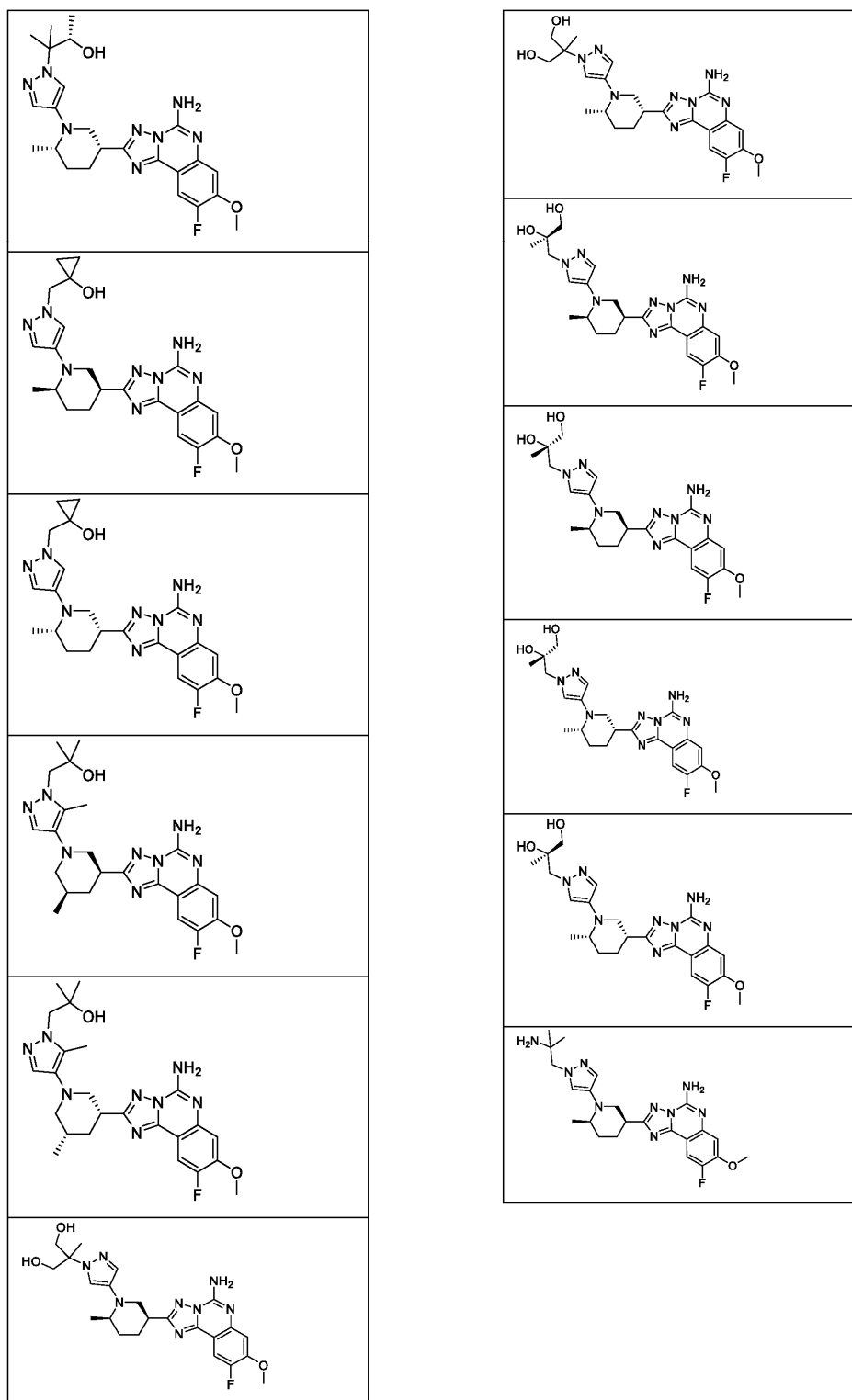




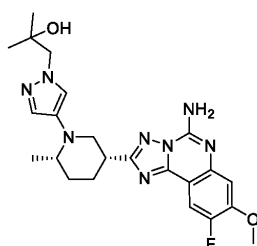








В одном варианте осуществления предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:



Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически

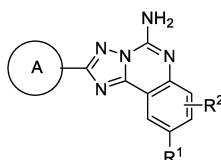
приемлемую соль в фармацевтически приемлемом носителе или разбавителе. Такие композиции по настоящему изобретению необязательно могут дополнительно включать в себя одно или более дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящем изобретении.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, опосредованного, адеинозиновыми рецепторами A2a и/или A2b. В одном варианте осуществления, рак выбран из меланомы, рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью, немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточного рака почки, колоректального рака, рака молочной железы, плоскоклеточного рака легкого, базальной карциномы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, рака почек, мезотелиомы, рака яичников, рака анального канала, рака желчевыводящих путей, рака пищевода, рака слюнных желез, рака предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с антагонистом PD-1. антагонист PD-1 выбран из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба. Такие и другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения описаны более подробно ниже.

Подробное описание настоящего изобретения

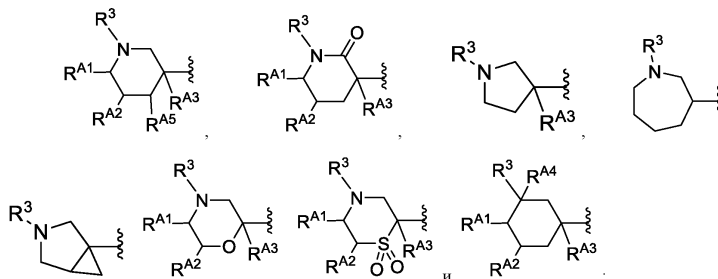
Для каждого из следующих вариантов осуществления любая переменная, которая не точно определена в варианте осуществления, является такой, как определено в формуле (I). В каждом из вариантов осуществления, описанных в настоящем изобретении, каждая переменная выбрана независимо от другой, если не отмечено иное.

Согласно одному варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются структурной формулой (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где: R^1 выбран из F, Cl, (C_1-C_6) алкила и $O(C_1-C_6)$ алкила; R^2 выбран из H, F, Cl, (C_1-C_6) алкила и $O(C_1-C_6)$ алкила; кольцо A представляет собой фрагмент, выбранный из:



R^3 выбран из пиразолила, триазолила и пиридиныла, причем указанный пиразолил и указанный триазолил замещены 1 или 2 R^{3A} группами и где указанный пиридинил замещен 1, 2 или 3 R^{3A} группами, где каждый R^{3A} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_1-C_6) алкил-OH, (C_1-C_6) галогеналкила, $O(C_1-C_6)$ галогеналкила, оксо-, (C_1-C_4) алкилC(O) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкилCH(OH) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкил-S(O) $_2(C_1-C_3)$ алкила, $-(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкила и $-(CH_2)_n$ 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода и азота, причем указанный (C_3-C_7) циклоалкил и указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил каждый является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из F, Cl, OH, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила;

n представляет собой 0, 1 или 2;

R^{A1} выбран из H и (C_1-C_4) алкила;

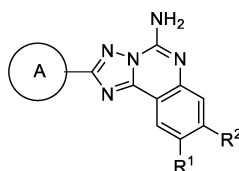
R^{A2} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

R^{A3} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

R^{A4} выбран из H и OH; и

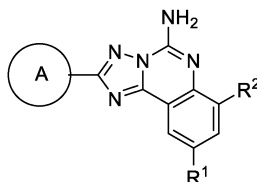
R^{A5} выбран из H, F, и (C_1-C_4) алкила.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются структурной формулой (I.1):



(I.1)

или их фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А, R¹ и R² определены в формуле (I). Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению характеризуются структурной формулой (I.2):



(I.2)

или их фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А, R¹ и R² определены в формуле (I).

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ выбран из F, Cl и OCH₃;

R² выбран из H, F, Cl, CH₃ и OCH₃.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ представляет собой F; и

R² выбран из H, F, Cl, CH₃ и OCH₃.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ представляет собой Cl; и

R² выбран из H, F, Cl, CH₃ и OCH₃.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ представляет собой F; и

R² представляет собой OCH₃.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ представляет собой F; и

R² представляет собой F.

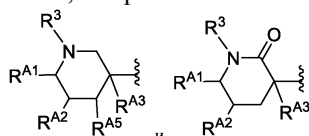
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

R¹ представляет собой F; и

R² представляет собой H.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

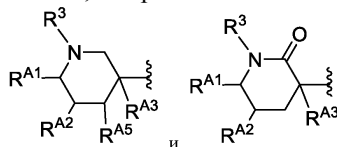
кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



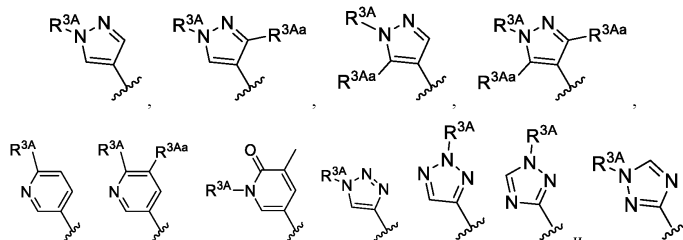
где R³, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A5} определены в формуле (I); и где R¹ и R² определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R¹ и R² описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где R³ выбран из



где каждый R^{3A} определен в формуле (I);

каждый R^{Aa} независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и O(C₁-

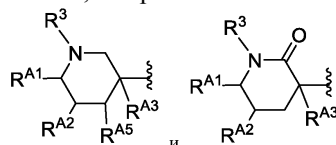
C₄)галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A5} определены в формуле (I); и

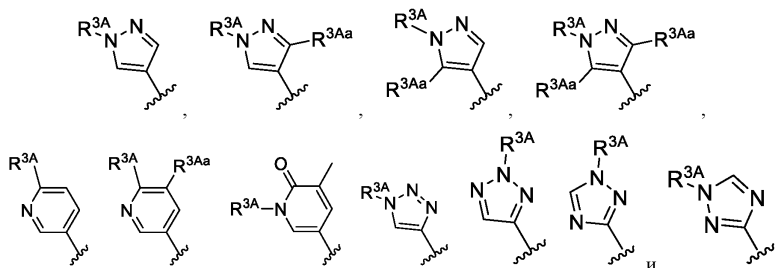
R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

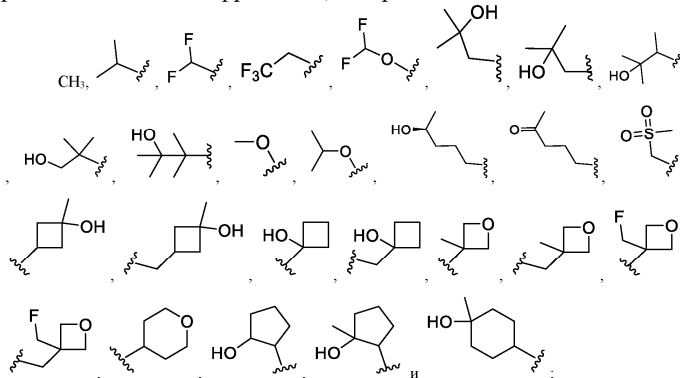
кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и O(C₁-

C₄)галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A5} определены в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H, CH₃ и CH₂CH₃;

R^{A2} выбран из H, F, CH₃ и CH₂CH₃;

R^{A3} выбран из H и F; и

R^{A5} представляет собой H.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H и CH₃;

R^{A2} представляет собой H;

R^{A3} представляет собой H; и

R^{A5} представляет собой H.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} представляет собой H;

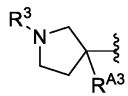
R^{A2} представляет собой H;

R^{A3} представляет собой H; и

R^{A5} представляет собой H.

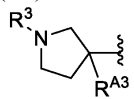
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо А представляет собой фрагмент:

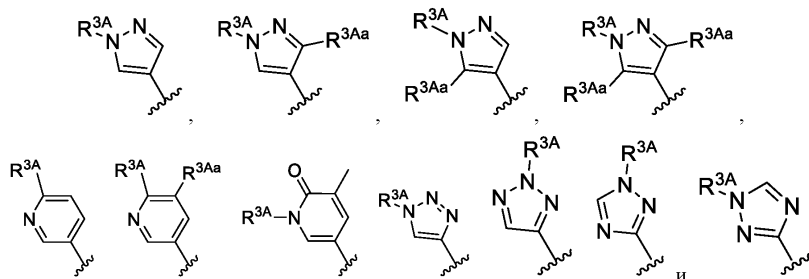


где R^3 и R^{A3} определены в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше. Согласно другому варианту

осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2): кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

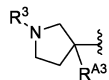


где каждый R^{3A} определен в формуле (I);

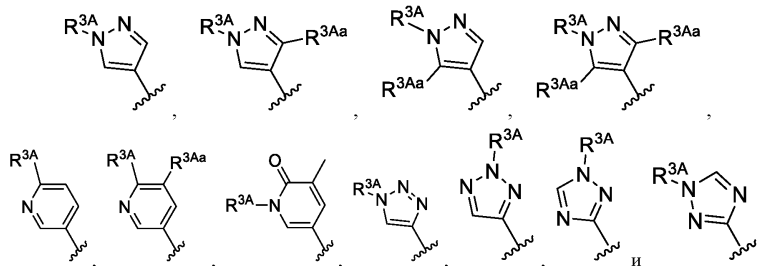
каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила; R^{A3} определен в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

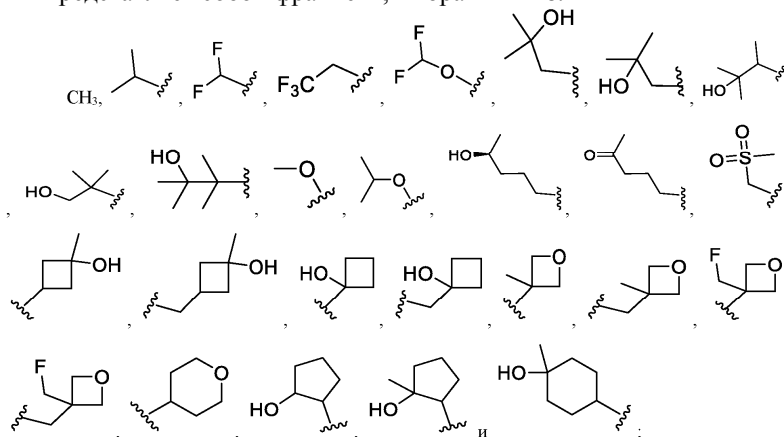
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2): кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила;

R^{A3} определен в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A3} выбран из H и F.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A3} представляет собой H.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

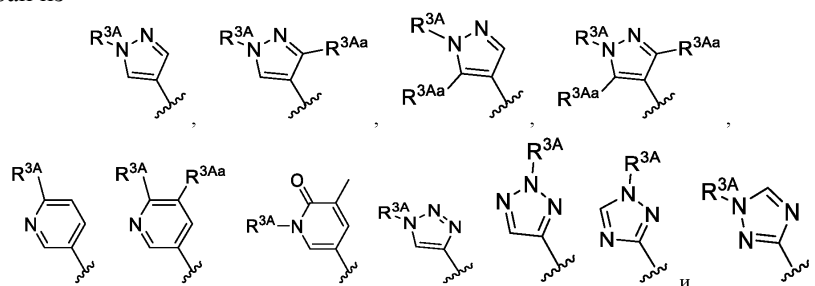
кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 определен в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше. Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2): кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



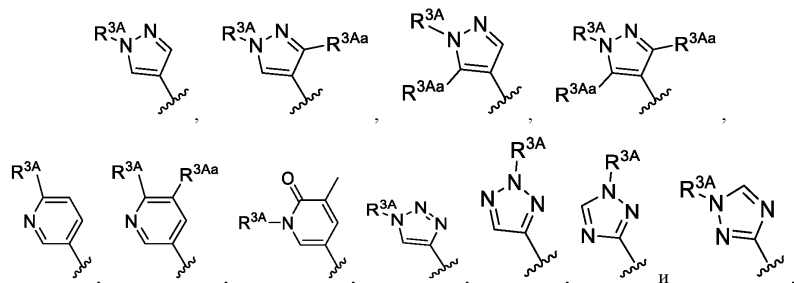
где каждый R^{3A} определен в формуле (I); каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила; и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

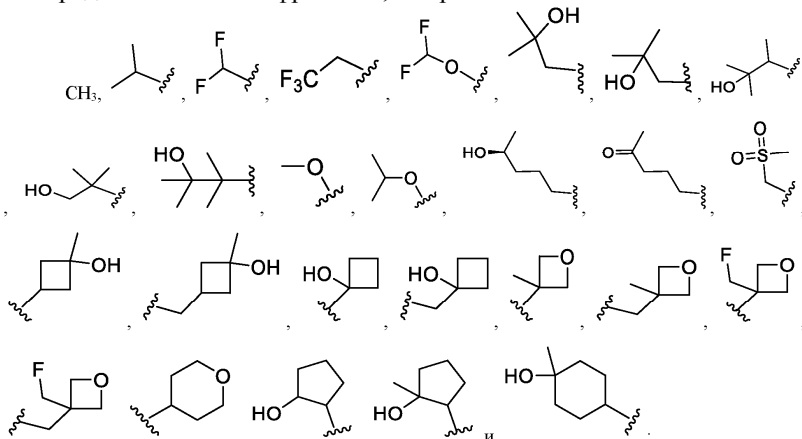
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2): кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

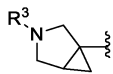


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила; и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

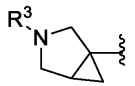
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо А представляет собой фрагмент:

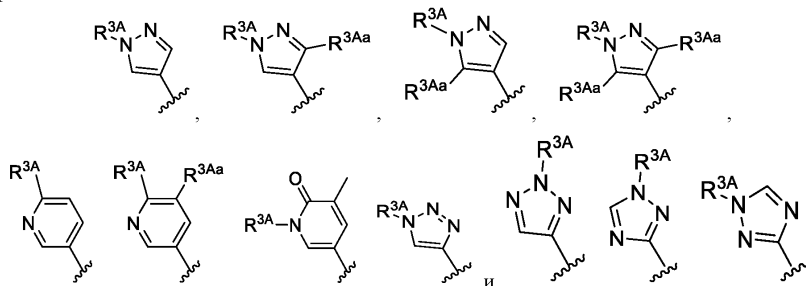


где R^3 определен в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2): кольцо А представляет собой фрагмент:



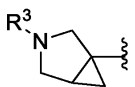
где R^3 выбран из



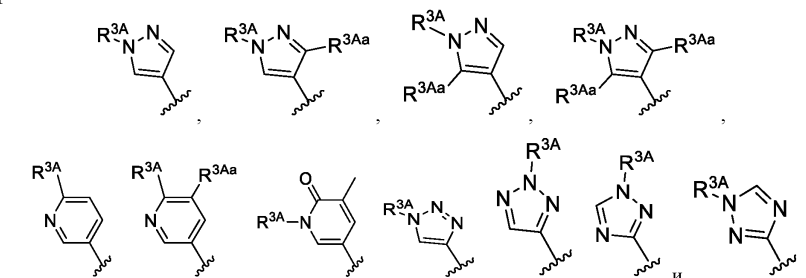
где каждый R^{3A} определен в формуле (I);
каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила; и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

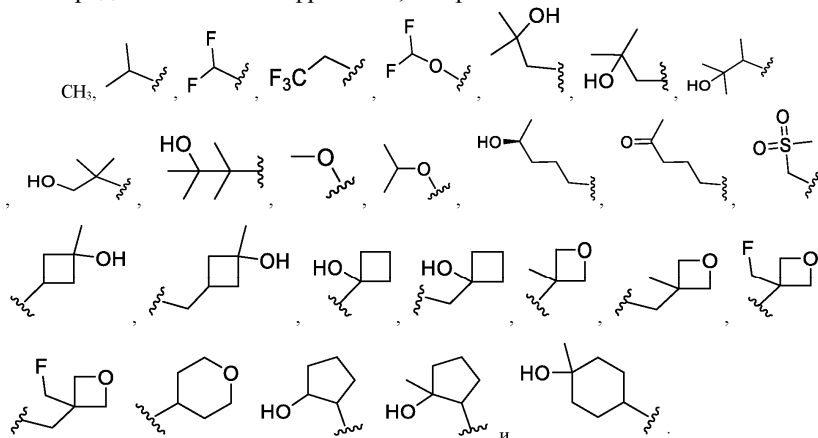
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):
кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



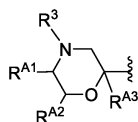
где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила; и

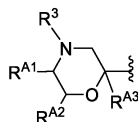
R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):
кольцо А представляет собой фрагмент:

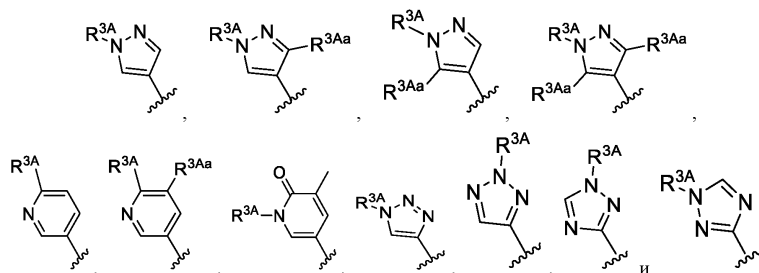


где R^3 , R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):
кольцо А представляет собой фрагмент:



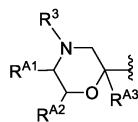
где R^3 выбран из



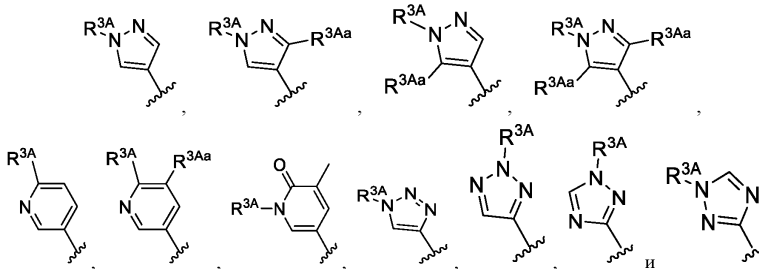
где каждый R^{3A} определен в формуле (I);
каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и
 R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

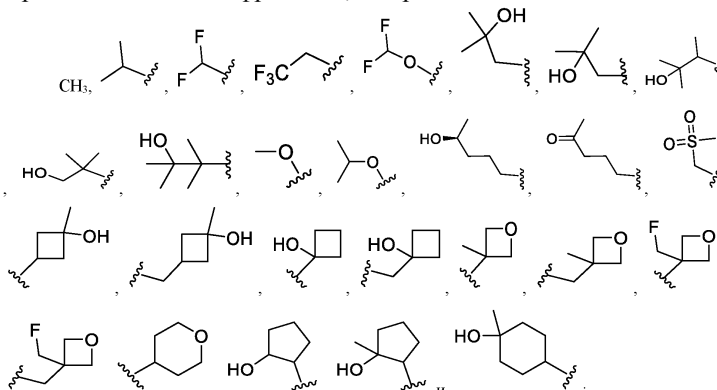
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):
кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-$

C₄)галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H, CH_3 и CH_2CH_3 ;

R^{A2} выбран из H, F, CH_3 и CH_2CH_3 ; и

R^{A3} выбран из H и F.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H и CH_3 ;

R^{A2} представляет собой H; и

R^{A3} представляет собой H.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

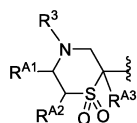
R^{A1} представляет собой H;

R^{A2} представляет собой H; и

R^{A3} представляет собой H.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

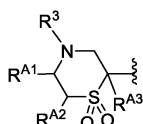
кольцо А представляет собой фрагмент:



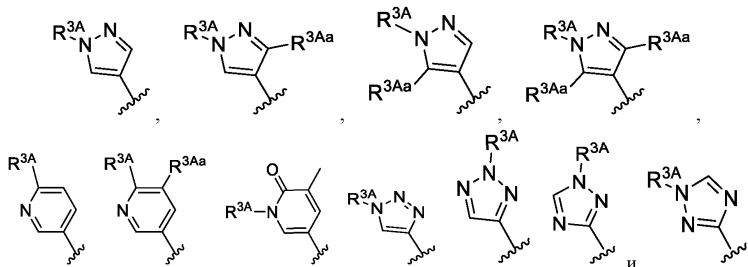
где R^3 , R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} определен в формуле (I);

каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-$

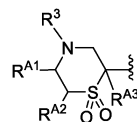
C₄)галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и

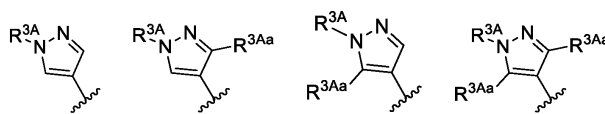
R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

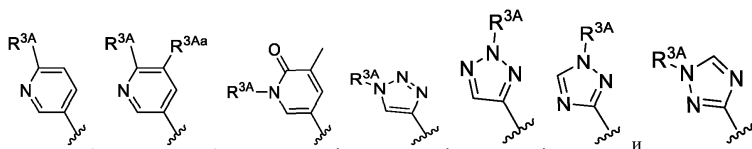
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо А представляет собой фрагмент:

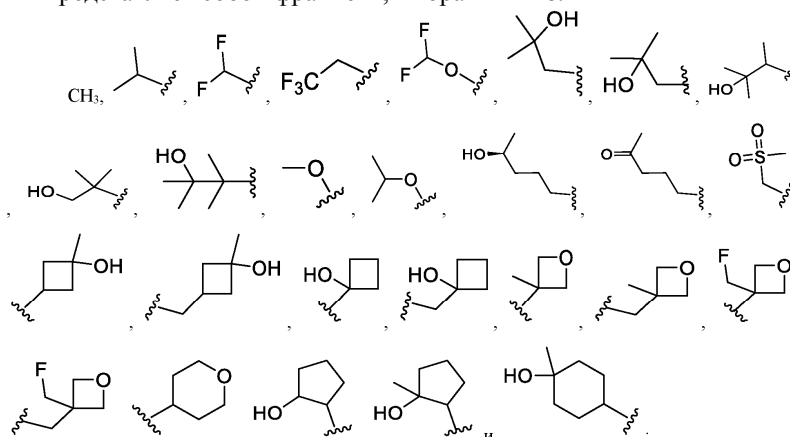


где R^3 выбран из





где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H, CH_3 и CH_2CH_3 ;

R^{A2} выбран из H, F, CH_3 и CH_2CH_3 ; и

R^{A3} выбран из H и F.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H и CH_3 ;

R^{A2} представляет собой H; и

R^{A3} представляет собой H.

Как другая альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

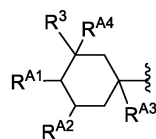
R^{A1} представляет собой H;

R^{A2} представляет собой H; и

R^{A3} представляет собой H.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

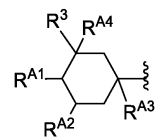
кольцо A представляет собой фрагмент:



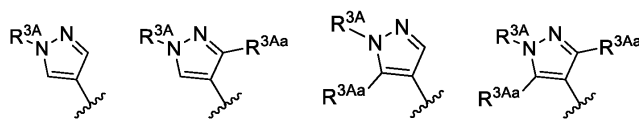
где R^3 , R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} определены в формуле (I); и где R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 определены выше.

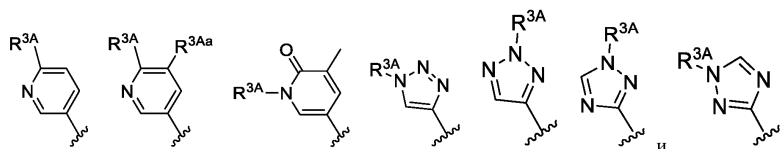
Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

кольцо A представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из





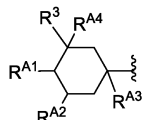
где каждый R^{3A} определен в формуле (I);
каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} определены в формуле (I); и

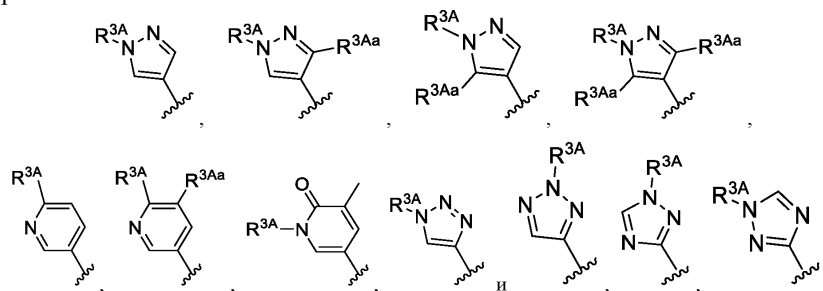
R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Согласно другому варианту осуществления в каждой из формул (I), (I.1) и (I.2):

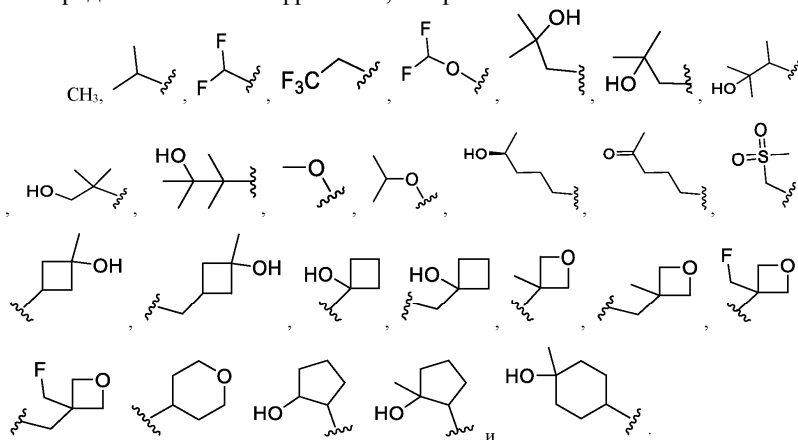
кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из



где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:



каждый R^{Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила;

R^{A1} , R^{A2} , R^{A3} и R^{A4} определены в формуле (I); и

R^1 и R^2 определены в формуле (I) или как определено в любом из альтернативных вариантов осуществления R^1 и R^2 описаны выше.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} выбран из H, CH_3 и CH_2CH_3 ;

R^{A2} выбран из H, F, CH_3 и CH_2CH_3 ;

R^{A3} выбран из H и F; и

R^{A4} выбран из H и OH.

Как альтернатива непосредственно предшествующему варианту осуществления:

R^{A1} представляет собой H;

R^{A2} представляет собой H;

R^{A3} представляет собой H; и

R^{A4} выбран из H и OH.

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению содержат такие соединения, обозначенные в настоящем описании как примеры в таблицах ниже, и их фармацевтически приемлемые соли.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Такие композиции по настоящему изобретению могут необязательно дополнительно включать в себя одно или более дополнительных терапевтических средств, как описано в настоящем изобретении.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ производства лекарственного средства или композиции, которые могут быть применимы для лечения заболеваний, состояний или нарушений, которые опосредуются, по меньшей мере частично, аденозиновым рецептором A2a и/или аденозиновым рецептором A2b, предусматривающий объединение соединения по настоящему изобретению с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или профилактики заболевания, состояния или нарушения, которое опосредуется, по меньшей мере частично, аденозиновым рецептором A2a и/или аденозиновым рецептором A2b у нуждающегося в этом субъекта (например, животного или человека), указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. В настоящем документе описаны конкретные неограничивающие примеры таких заболеваний, состояний и нарушений.

Онкология.

Согласно некоторым вариантам осуществления заболевание, состояние или нарушение представляет собой рак. Любой рак, при котором антагонист PD-1 и/или ингибитор A2a и/или A2b считается пригодным для обычных специалистов в настоящей области техники, рассматривается как рак, поддающийся лечению с помощью этого варианта осуществления либо в виде монотерапии, либо в комбинации с другими терапевтическими средствами, обсуждаемыми ниже. Формы рака, которые экспрессируют высокие уровни рецепторов A2a или рецепторов A2b, относятся к числу тех форм рака, которые рассматриваются как подлежащие лечению соединениями по настоящему изобретению. Примеры форм рака, которые экспрессируют высокие уровни рецепторов A2a и/или A2b, могут быть обнаружены специалистами в настоящей области техники посредством ссылки на базу данных Атласа ракового генома (TCGA). Неограничивающие примеры форм рака, которые экспрессируют высокие уровни рецепторов A2a, включают в себя рак почки, молочной железы, легких и печени. Неограничивающие примеры форм рака, которые экспрессируют высокие уровни рецептора A2b, включают в себя рак легких, колоректальный рак, рак головы и шеи и рак шейки матки.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, причем указанный рак представляет собой рак, который экспрессирует высокий уровень рецептора A2a. Согласно родственному варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, причем указанный рак выбран из рака почки (или почечного), рака молочной железы, рака легких и рака печени.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, причем указанный рак представляет собой рак, который экспрессирует высокий уровень рецептора A2b. Согласно родственному варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в таком лечении, причем указанный рак выбран из рака легких, колоректального рака, рака головы и шеи и рака шейки матки.

Дополнительные неограничивающие примеры форм рака, которые можно лечить введением соединения по настоящему изобретению (отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными средствами, описанными ниже), включают в себя рак предстательной железы (включая в себя, без ограничения, метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы), толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, яичка, головы, шеи, кожи (включая в себя меланому и базальный рак), мезотелиальной оболочки, лейкоцитов (включая в себя лимфому и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышцы, соединительной ткани, легкого (включая в себя, без ограничения, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого и аденокарциному легкого), надпочечника, щитовидной железы, почки или кости. Дополнительные формы рака, которые можно лечить с помощью соединения по настоящему изобретению, включают в себя глиобластому, мезотелиому, почечно-клеточную карциному, карциному желудка, саркому, хориокарциному, кожную базоцеллюлярную карциному и семиному яичек, а также саркому Капоши.

ЦНС и неврологические нарушения.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, состояние или нарушение представляет собой нарушение центральной нервной системы или неврологическое нарушение. Неограничивающие примеры таких заболеваний, состояний или нарушений включают в себя двигательные нарушения, такие как тремор, брадикинезии, нарушения походки, дистонии, дискинезии, поздние дискинезии, другие экстрапирамидные синдромы, болезнь Паркинсона и нарушения, связанные с болезнью Паркинсона. Соединения по настоящему изобретению также характеризуются потенциалом или, как полагают, могут быть применимы для предотвращения или снижения действия лекарственных средств, которые вызывают или ухудшают такие двигательные нарушения.

Инфекции.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, состояние или нарушение представляет собой инфекционное заболевание. Неограничивающие примеры таких заболеваний, состояний или нарушений включают в себя острую или хроническую вирусную инфекцию, бактериальную инфекцию, грибковую инфекцию или паразитарную инфекцию. Согласно одному варианту осуществления вирусная инфекция представляет собой вирус иммунодефицита человека. Согласно другому варианту осуществления вирусная инфекция представляет собой цитомегаловирус.

Иммунное заболевание.

Согласно другим вариантам осуществления заболевание, состояние или нарушение представляет собой иммуноопосредованное заболевание, состояние или нарушение. Неограничивающие примеры иммуноопосредованных заболеваний, состояний или нарушений включают в себя рассеянный склероз и бактериальные инфекции. (См., например, Safarzadeh, E. et al., *Inflamm Res* 2016 65(7):511-20; и Antonioli, L., et al., *Immunol Lett* S0165-2478(18)30172-X 2018).

Дополнительные показания.

Другие заболевания, состояния и нарушения, которые можно лечить или предотвращать, полностью или частично, путем ингибирования аденозинового(ых) рецептора(ов) A2a и/или A2b, также являются потенциальными показаниями для применения соединений по настоящему изобретению и их солей. Неограничивающие примеры других заболеваний, состояний или нарушений, при которых может быть использовано соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, включают в себя лечение реакции гиперчувствительности к опухолевому антигену и облегчение одного или более осложнений, связанных с трансплантатом костного мозга или трансплантатом стволовых клеток периферической крови. Таким образом, согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения субъекта, получающего трансплантат костного мозга или трансплантат стволовых клеток периферической крови, путем введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, достаточного для увеличения реакции гиперчувствительности замедленного типа на опухолевый антиген, для отсрочки рецидива посттрансплантационного злокачественного новообразования, для увеличения времени безрецидивной выживаемости после трансплантации и/или для увеличения продолжительности посттрансплантационного периода выживания.

Комбинированная терапия.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам применения соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли (или фармацевтически приемлемой композиции, содержащей соединение в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемую соль) в комбинации с одним или более дополнительными средствами. Такие дополнительные средства могут обладать некоторой активностью аденозиновых рецепторов A2a и/или A2b, или, в качестве альтернативы, они могут функционировать посредством различных механизмов действия. Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно использовать в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами для лечения, предупреждения, подавления или облегчения заболеваний или состояний, при которых соединения в соответствии с настоящим изобретением или другие лекарственные средства, описанные в настоящем документе, могут быть применимы, когда комбинация вместе взятых лекарственных средств безопаснее или эффективнее, чем любое лекарственное средство отдельно. Комбинированная терапия может характеризоваться аддитивным или синергетическим эффектом. Такое(ие) другое(ие) лекарственное(ые) средство(а) можно вводить в обычно используемом количестве одновременно или последовательно с соединением в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой солью. Если соединение в соответствии с настоящим изобретением применяют одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция может согласно конкретным вариантам осуществления содержать такие другие лекарственные средства и соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемую соль в отдельных дозах или в стандартной лекарственной форме. Однако комбинированная терапия может также предусматривать виды терапии, при которых соединение в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более других лекарственных средств вводят последовательно, по разным или перекрывающимся схемам. Также предполагается, что при применении в комбинации с одним или более другими активными ингредиента-

ми соединения в соответствии с настоящим изобретением и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем при использовании каждого по отдельности. Соответственно, фармацевтические композиции, содержащие соединения в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя те, которые содержат один или более других активных ингредиентов в дополнение к соединению в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли.

Массовое отношение соединения в соответствии с настоящим изобретением ко второму активному ингредиенту может варьировать и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будут использовать эффективную дозу каждого из них. Таким образом, например, когда соединение в соответствии с настоящим изобретением используют в комбинации с другим средством, массовое отношение соединения в соответствии с настоящим изобретением к другому средству, как правило, может находиться в диапазоне от приблизительно 1000:1 до приблизительно 1:1000, согласно конкретным вариантам осуществления от приблизительно 200:1 до приблизительно 1:200. Комбинации соединения в соответствии с настоящим изобретением и других активных ингредиентов, как правило, также будут находиться в пределах указанного выше диапазона, но в каждом случае следует использовать эффективную дозу каждого активного ингредиента.

Учитывая иммуносупрессивную роль аденозина, введение антагониста рецептора A2a, антагониста рецептора A2b и/или двойного антагониста рецептора A2a/A2b в соответствии с настоящим изобретением может повысить эффективность иммунотерапевтических средств, таких как антагонисты PD-1. Таким образом, согласно одному варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство включает в себя антитело против PD-1. Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой антитело против PD-L1.

Как отмечалось выше, считают, что PD-1 играет важную роль в иммунной регуляции и поддержании периферической толерантности. PD-1 умеренно экспрессируется на наивных Т-клетках, В-клетках и НКТ-клетках и активируется с помощью передачи сигналов рецепторов Т-клеток и В-клеток на лимфоцитах, моноцитах и миелоидных клетках (Sharpe et al., *Nature Immunology* (2007); 8:239-245).

Два известных лиганда для PD-1, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC) экспрессируются при раковых заболеваниях человека, возникающих в различных тканях. В больших выборках, например, при раке яичников, почек, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы и печени, а также при меланоме, было показано, что экспрессия PD-L1 коррелирует с плохим прогнозом и снижает общую выживаемость независимо от последующего лечения. (Dong et al., *Nat Med.* 8(8):793-800 (2002); Yang et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 2518-2525 (2008); Ghebeh et al., *Neoplasia* 8:190-198 (2006); Hamanishi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3360-3365 (2007); Thompson et al., *Cancer* 5: 206-211 (2006); Nomi et al., *Clin. Cancer Research* 13:2151-2157 (2007); Ohigashi et al., *Clin. Cancer Research* 11: 2947-2953; Inman et al., *Cancer* 109: 1499-1505 (2007); Shimauchi et al., *Int. J. Cancer* 121:2585-2590 (2007); Gao et al., *Clin. Cancer Research* 15: 971-979 (2009); Nakanishi J., *Cancer Immunol Immunother.* 56: 1173-1182 (2007); и Hino et al., *Cancer* 00: 1-9(2010)).

Аналогичным образом было обнаружено, что экспрессия PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах маркирует дисфункциональные Т-клетки при раке молочной железы и меланоме (Ghebeh et al., *BMC Cancer.* 2008 8:5714-15 (2008) и Ahmadzadeh et al., *Blood* 114: 1537-1544 (2009)) и коррелирует с плохим прогнозом при раке почек (Thompson et al., *Clinical Cancer Research* 15: 1757-1761(2007)). Таким образом, было высказано предположение, что опухолевые клетки, экспрессирующие PD-L1, взаимодействуют с экспрессирующими PD-1 Т-клетками с ослаблением активации Т-клеток и уклонением от иммунного надзора, что тем самым способствует нарушению иммунного ответа против опухоли.

Виды терапии с помощью иммунных контрольных точек, нацеленные на ось PD-1, привели к революционным улучшениям в клиническом ответе при множественных раковых заболеваниях человека (Brahmer, et al., *N Engl J Med* 2012, 366: 2455-65; Garon et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 2018-28; Hamid et al., *N Engl J Med* 2013, 369: 134-44; Robert et al., *Lancet* 2014, 384: 1109-17; Robert et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 2521-32; Robert et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 320-30; Topalian et al., *N Engl J Med* 2012, 366: 2443-54; Topalian et al., *J Clin Oncol* 2014, 32: 1020-30; и Wolchok et al., *N Engl J Med* 2013, 369: 122-33).

Термин "антагонист PD-1" означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая блокирует связывание PD-L1, экспрессированного на раковой клетке, с PD-1, экспрессируемым на иммунной клетке (Т-клетке, В-клетке или НКТ-клетке), и предпочтительно также блокирует связывание PD-L2, экспрессированного на раковой клетке, с PD-1, экспрессированным на иммунной клетке. Альтернативные названия или синонимы PD-1 и его лигандов включают в себя PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H для PD-L1, а также PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273 для PD-L2. В любом из способов лечения, лекарственных препаратов и применений в соответствии с настоящим изобретением, которыми лечат человеческого индивидуума, антагонист PD-1 блокирует связывание PD-L1 человека с PD-1 человека и предпочтительно блокирует связывание как PD-L1 человека, так и PD-L2 человека с PD-1 человека. Аминокислотные последовательности PD-L1 и PD-L2 человека можно найти в NCBI под № локуса NP 005009. Аминокислотные последовательности PD-L1 и PD-L2 человека можно найти в NCBI NP_054862 и NP_079515, соответственно.

Антагонисты PD-1, применимые в любом из способов лечения, лекарственных препаратах и приме-

нений в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека. mAb может представлять собой человеческое антитело, гуманизированное антитело или химерное антитело и может включать в себя человеческую константную область. Согласно некоторым вариантам осуществления человеческая константная область выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и согласно предпочтительным вариантам осуществления человеческая константная область представляет собой константную область IgG1 или IgG4. Согласно некоторым вариантам осуществления антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv и Fv. Примеры антагонистов PD-1 включают в себя без ограничения пембролизумаб (KEYTRUDA®, Merck and Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США). "Пембролизумаб" (ранее известный как МК-3475, SCH 900475 и ламбролизумаб и иногда называемый "пембро") представляет собой гуманизированное mAb IgG4 со структурой, описанной в WHO Drug Information, Vol. 27, № 2, страницы 161-162 (2013). Дополнительные примеры антагонистов PD-1 включают в себя ниволизумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb Company, Принстон, Нью-Джерси, США), атезолизумаб (MPDL3280A; TECENTRIQ®, Genentech, Сан-Франциско, Калифорния, США), дурвалумаб (IMFINZI®, Astra Zeneca Pharmaceuticals, LP, Уилмингтон, Делавэр) и авелумаб (BAVENCIO®, Merck KGaA, Дармштадт, Германия, и Pfizer, Inc., Нью-Йорк, Нью-Йорк).

Примеры моноклональных антител (mAb), которые связываются с PD-1 человека и могут быть использованы в способах лечения, лекарственных препаратах и применениях в соответствии с настоящим изобретением, описаны в US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875 и US2011/0271358.

Примеры mAb, которые связываются с PD-L1 человека и могут быть использованы в способах лечения, лекарственных препаратах и применениях в соответствии с настоящим изобретением, описаны в WO2013/019906, WO2010/077634 A1 и US8383796. Специфические mAb против PD-L1 человека, используемые в качестве антагониста PD-1 в способе лечения, лекарственных препаратах и применениях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C и антитело, которое содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи под SEQ ID NO: 24 и SEQ ID NO: 21, соответственно, из WO2013/019906.

Другие антагонисты PD-1, применимые в любом из способов лечения, лекарственных препаратах и применениях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя иммуноадгезин, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, слитый белок, содержащий внеклеточную или связывающую PD-1 часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью, такой как область Fc молекулы иммуноглобулина. Примеры молекул иммуноадгезина, которые специфически связываются с PD-1, описаны в WO2010/027827 и WO2011/066342. Специфические слитые белки, используемые в качестве антагониста PD-1 в способах лечения, лекарственных препаратах и применениях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя AMP-224 (также известный как B7-DCIg), который представляет собой слитый белок PD-L2-Fc, который связывается с PD-1 человека.

Таким образом, один вариант осуществления относится к способу лечения рака, предусматривающему введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом PD-1 нуждающемуся в этом субъекту. Согласно таким вариантам осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемые соли и антагонист PD-1 вводят одновременно или последовательно.

Конкретные неограничивающие примеры таких раковых заболеваний в соответствии с этим вариантом осуществления включают в себя меланому (в том числе неоперабельную или метастатическую меланому), рак головы и шеи (в том числе рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (HNSCC)), классическую лимфому Ходжкина (cHL), уротелиальную карциному, рак желудка, рак шейки матки, первичную Медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), немелкоклеточный рак легкого, гепатоцеллюлярную карциному, светлоклеточный рак почки, колоректальный рак, рак молочной железы, плоскоклеточный рак легкого, базальную карциному, саркому, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак печени, рак желудочно-кишечного тракта, множественную миелому, рак почек, мезотелиому, рак яичников, рак анального канала, рак желчевыводящих путей, рак пищевода и рак слюнных желез.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1, при этом указанный рак выбран из неоперабельной или метастатической меланомы, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), классической лимфомы Ходжкина (cHL), уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной Медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), немелкоклеточного рака легкого и гепатоцеллюлярной карциномы. Согласно одному такому варианту осуществле-

ния средство представляет собой антагонист PD-1. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой пембролизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой ниволумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой атезолизумаб.

Пембролизумаб одобрен FDA США для лечения больных с неоперабельной или метастатической меланомой, а также для лечения некоторых больных с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (HNSCC), классической лимфомой Ходжкина (сHL), уротелиальной карциномой, раком желудка, раком шейки матки, первичной Медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, раком с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), немелкоклеточным раком легкого и гепатоцеллюлярной карциномой, как описано в инструкции по применению для KEYTRUDA™ (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, Нью-Джерси, США; первоначальное одобрение США в 2014 г., обновлено в ноябре 2018 г.). Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с пембролизумабом, при этом указанный рак выбран из неоперабельной или метастатической меланомы, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), классической лимфомы Ходжкина (сHL), уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной Медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), немелкоклеточного рака легкого и гепатоцеллюлярной карциномы.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1, при этом указанный рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), лимфомы Ходжкина, первичной Медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, уротелиальной карциномы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью, рака желудка, карциномы из клеток Меркеля, гепатоцеллюлярной карциномы, рака пищевода и рака шейки матки. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой антагонист PD-1. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой пембролизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой ниволумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой атезолизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой дурвалумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой авелумаб.

Согласно другому варианту осуществления представлен способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1, при этом указанный рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, рака почек, мезотелиомы, рака яичников, рака пищевода, рака анального канала, рака желчных путей, рака прямой кишки, рака шейки матки, рака щитовидной железы и рака слюнных желез. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой антагонист PD-1. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой пембролизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой ниволумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой атезолизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой дурвалумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой авелумаб.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения неоперабельной или метастатической меланомы, предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой пембролизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой ниволумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой атезолизумаб.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (HNSCC), предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. Согласно одному такому варианту осуществления средство представляет собой пембролизумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой ниволумаб. Согласно другому такому варианту осуществления средство представляет собой атезолизумаб.

Согласно одному варианту осуществления представлен способ лечения классической лимфомы Ходжкина (сHL), предусматривающий введение эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в

себя облучение. Такое облучение включает в себя локализованную лучевую терапию и лучевую терапию всего тела.

Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно химиотерапевтическое средство. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств, предназначенных для применения в комбинации с соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя пеметрексед, алкилирующие средства (например, такие азотистые иприты, как хлорамбуцил, циклофосфамид, изофамид, мехлорэтамин, мелфалан и урациловый иприт; такие азиридины, как тиотепа; такие сложные эфиры метансульфоновой кислоты, как бусульфан; аналоги нуклеозидов (например, гемцитабин); такие нитрозомочевины, как кармустин, ломустин и стрептозоцин; ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан); такие комплексы платины, как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин, такие биоредуктивные алкилаторы, как митомицин, прокарбазин, дакарбазин и альтретамин); терапевтические средства на основе антрациклинов (например, доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин и идарубицин); средства разрыва нити ДНК (например, блеомицин); ингибиторы топоизомеразы II (например, амсакрин, дактиномицин, даунорубицин, идарубицин, митокантрон, доксорубицин, этопозид и тенипозид); средства, связывающие малую бороздку ДНК (например, пликамидин); антиметаболиты (например, антагонисты фолата, такие как метотрексат и триметрексат; такие антагонисты пиримидина, как фторурацил, фтордезоксифуридин, СВ3717, азациитидин, цитарабин и флоксурин; такие антагонисты пуринов, как меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин, пентостатин, аспаргиназу; а также такие ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, как гидроксимочевина); взаимодействующие с тубулином средства (например, винкристин, эстрамустин, винбластин, доцетаксол, производные эпотилона и паклитаксел); гормональные средства (например, эстрогены; конъюгированные эстрогены; этинилэстрадиол; диэтилстильбестерол; хлортрианизен; иденэстрол; такие прогестины, как гидроксипрогестерона капроат, медроксипрогестерон и мегестрол; а также такие андрогены, как тестостерон, тестостерона пропионат, флуоксиместерон и метилтестостерон); кортикостероиды надпочечников (например, преднизон, дексаметазон, метилпреднизолон и преднизолон); средства, высвобождающие лютеинизирующий гормон, или антагонисты высвобождающего гонадотропин гормона (например, ацетат лейпролида и ацетат гозерелина); антигормональные антигены (например, тамоксифен, такие антиандрогенные средства, как флутамид; а также такие антиадреналовые средства, как митоган и аминоклотиети-мид).

Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере один ингибитор сигнальной трансдукции (STI). Неограничивающие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают в себя ингибиторы киназы BCR/ABL, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), ингибиторы рецептора HER-2/neu и ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI).

Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой по меньшей мере одно противомикробное средство. Неограничивающие примеры противомикробных средств включают в себя цитокины, неограничивающие примеры которых включают в себя гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и flt3-лиганд.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции (например, хронической вирусной инфекции), в том числе без ограничения вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (EBV), вирус ветряной оспы, вирус Коксаки и вирус иммунодефицита человека (HIV).

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении представлен способ лечения инфекционного нарушения, при этом указанный способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с вакциной. Согласно некоторым вариантам осуществления вакцина представляет собой противовирусную вакцину, в том числе, например, вакцину против HTV. Другие противовирусные средства, предполагаемые для применения, включают в себя средства против HIV, против HPV, против HCV, против HSV и т.п. Согласно другим вариантам осуществления вакцина эффективна против туберкулеза или малярии. Согласно следующим вариантам осуществления вакцина представляет собой противоопухолевую вакцину (например, вакцину, эффективную против меланомы), при этом противоопухолевая вакцина может содержать генетически модифицированные опухолевые клетки или генетически модифицированную клеточную линию, в том числе генетически модифицированные опухолевые клетки или генетически модифицированную клеточную линию, которые были трансфицированы для экспрессии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Согласно другому варианту осуществления вакцина включает в себя один или более иммуногенных пептидов и/или дендритных клеток.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к лечению инфекции путем введения соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического средства, при этом симптом инфекции, наблюдаемый после введения как соединения в соответствии с настоящим изобретением (или его фармацевтически приемлемой соли), так и дополнительного терапевтического средства улучшается

по сравнению с тем же симптомом инфекции, наблюдаемым после введения одного из них отдельно. Согласно некоторым вариантам осуществления наблюдаемый симптом инфекции может представлять собой снижение вирусной нагрузки, увеличение количества CD4+ Т-клеток, снижение оппортунистических инфекций, увеличение времени выживания, устранение хронической инфекции или их комбинацию.

Определения

Если не указано иное, используемые в настоящем документе следующие термины характеризуются следующими значениями.

Предполагается, что ненасыщенные валентности в тексте, схемах, примерах, структурных формулах и любых таблицах содержат атом или количество атомов водорода, достаточное для насыщения валентностей.

Когда переменная появляется более одного раза в любом фрагменте или в любом соединении по настоящему изобретению (например, арил, гетероцикл, $N(R)_2$), выбор фрагментов, определяющих эту переменную для каждого случая, не зависит от ее определения в каждом другом случае, если иное не указано в определении локальной переменной.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе термин "антагонист рецептора A2a" (эквивалентно антагонист A2a) и/или "антагонист рецептора A2b" (эквивалентно антагонист A2b) означает соединение, проявляющее эффективность (IC_{50}) менее чем приблизительно 1 мкМ по отношению к рецепторам A2a и/или A2b, соответственно, при анализе в соответствии с процедурами, описанными в настоящем документе. Предпочтительные соединения проявляют по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении антагонизма рецептора A2a и/или рецептора A2b по сравнению с любым другим аденозиновым рецептором (например, A1 или A3).

Как описано в настоящем документе, если не указано иное, применение соединения в лечении означает, что количество соединения, как правило, представленное в качестве компонента состава, который содержит другие вспомогательные вещества, вводят аликвотами определенного количества и с интервалами времени, которые обеспечивают и поддерживают по меньшей мере терапевтический уровень в сыворотке по меньшей мере одной фармацевтически активной формы соединения в течение временного интервала между введениями доз.

Выражение "по меньшей мере один", используемое в отношении количества компонентов, составляющих композицию, например, "по меньшей мере одно фармацевтическое вспомогательное вещество", означает, что в композиции присутствует один представитель указанной группы и дополнительно может присутствовать более одного. Компоненты композиции, как правило, представляют собой аликвоты выделенного чистого материала, добавленного к композиции, где уровень чистоты выделенного материала, добавляемого в композицию, является обычно принятым уровнем чистоты для реагента данного типа.

Используемое в отношении заместителя в соединении или компоненте фармацевтической композиции выражение "один или более" означает то же, что и "по меньшей мере один".

"Параллельно" и "одновременно" оба включают в свое значение (1) одновременно во времени (например, в одно и то же время) и (2) в разное время, но в рамках общего графика лечения.

"Непрерывно" означает одно, следующее за другим.

"Последовательно" относится к серии введения терапевтических средств, которые ожидают периода эффективности, который наступит между введением каждого дополнительного средства; это означает, что после введения одного компонента следующий компонент вводится по истечении эффективного периода времени после первого компонента; эффективный период времени представляет собой количество времени, отводимое на реализацию выгоды от введения первого компонента.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает предоставление количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, которая эффективна при лечении или ингибировании заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, и, таким образом, производят желаемый терапевтический, улучшающий, ингибирующий или профилактический эффект. Например, при лечении рака, как описано в настоящем документе, одним или более соединениями по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными средствами, "эффективное количество" (или "терапевтически эффективное количество") означает, например, обеспечение количества по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению, которое приводит к терапевтическому ответу у пациента, характеризующегося наличием заболевания, состояния или нарушения, включая в себя ответ, подходящий для управления, облегчения, улучшения или лечения состояния или облегчения, улучшения, уменьшения или искоренения одного или более симптомов, связанных с состоянием, и/или долгосрочную стабилизацию состояния, например, что может быть определено анализом фармакодинамических маркеров или клинической оценкой пациентов, характеризующихся наличием состояния.

"Пациент" и "субъект" означают животное, такое как млекопитающее (например, человек), и предпочтительно представляет собой человека.

"Пролечарство" означает соединения, которые быстро превращаются, например, гидролизом в кро-

ви, *in vivo*, в исходное соединение, например, превращение пролекарства соединения по настоящему изобретению в соединение по настоящему изобретению или в его соль. Полное обсуждение представлено в T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из них включены в настоящее описание путем ссылки; объем такого изобретения включает в себя пролекарства новых соединений по настоящему изобретению.

Термин "замещенный" означает, что один или более фрагментов перечислены как заместители (или, если список заместителей конкретно не перечислен, заместители предусмотрены в другом месте в настоящей заявке) для конкретного типа субстрата, к которому присоединен указанный заместитель, при условии, что такое замещение не превышает правила нормальной валентности для атома в конфигурации связывания, представленной в субстрате, и что замещение окончательно обеспечивает стабильное соединение, что означает, что такое замещение не обеспечивает соединения с совместно реакционноспособными заместителями, расположенными геминиально или вицинально друг к другу; и где замещение обеспечивает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси.

Если описано необязательное замещение фрагментом (например, "необязательно замещенный"), термин означает, что если присутствуют заместители, один или более из перечисленных (или стандартных) фрагментов, указанных как необязательные заместители для конкретного субстрата, могут присутствовать на субстрате в положении связывания, обычно занимаемым стандартным заместителем, например, атом водорода на алкильной цепи может быть замещен одним из необязательных заместителей в соответствии с определением "замещенный", представленным в настоящем описании.

"Алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть неразветвленной или разветвленной, содержащей от 1 до 10 атомов углерода. "(C₁-C₆)алкил" означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть неразветвленной или разветвленной, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Разветвленная означает, что одна или более нижних алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к неразветвленной алкильной цепи. Неограничивающие примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил и трет-бутил.

"Галогеналкил" означает алкил, как определено выше, где один или более атомов водорода на алкиле (вплоть до и включая каждую доступную водородную группу) заменены атомом галогена. Как отмечено специалистами настоящей области техники, подразумевается, что "гало" или "галоген", как используется в настоящем изобретении, включает в себя хлор (Cl), фтор (F), бром (Br) и йод (I). Обычно предпочтительны атомы галогена хлора (Cl) и фтора (F).

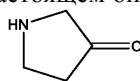
"Арил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 атомов углерода. Арильная группа может быть необязательно замещена одним или более "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или разными, и являются таковыми, как определено в настоящем описании. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают в себя фенил и нафтил. "Моноциклический арил" означает фенил.

"Гетероарил" означает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 10 кольцевых атомов, в которой один или более кольцевых атомов представляют собой элемент, отличный от углерода, например, азот, кислород или серу, отдельно или в комбинации. Предпочтительные гетероарилы содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. "Гетероарил" может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, как определено в настоящем описании. Приставка аза, окса или тиа перед корневым названием гетероарил означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы, соответственно, присутствует как кольцевой атом. Атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. "Гетероарил" также может включать в себя гетероарил, как определено выше, конденсированный с арилом, как определено выше. Неограничивающие примеры подходящих гетероариллов включают в себя пиридил, пирозинил, фуранил, тиенил (который альтернативно может называться как тиофенил), пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны), изоксазол, изотиазол, оксазол, оксадиазол, тиазол, тиадиазол, пиразол, фуразанил, пирролил, пиразол, триазол, 1,2,4-тиадиазол, пирозинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, оксидолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазол, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазол, бензотиенил, хинолинил, имидазол, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазол и т.п. Термин "гетероарил" также относится к частично насыщенным гетероарильным фрагментам, таким как, например, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил и т.п. Термин "моноциклический гетероарил" относится к моноциклическим версиям гетероарила, как описано выше, и включает в себя 4-7-членные моноциклические гетероарильные группы, содержащие от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, указанные кольцевые гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из N, O и S и их оксидов. Точка присоединения к исходному фрагменту находится при любом доступном кольцевом атоме углерода или кольцевом гетероатоме. Неограничивающие примеры моноциклических гетероарильных фрагментов

включают в себя пиридил, пиразинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридазинил, пиридинил, тиазол, изотиазол, оксазол, оксадиазол, изоксазол, пиразол, фуразан, пирролил, пирозол, триазол, тиадиазол (например, 1,2,4-тиадиазол), имидазол и триазинил (например, 1,2,4-триазинил) и их оксиды.

"Циклоалкил" означает неароматическую, полностью насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, как описано в настоящем изобретении. Моноциклический циклоалкил относится к моноциклическим версиям циклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем изобретении. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают в себя циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п. Неограничивающие примеры полициклических циклоалкилов включают в себя [1,1.1]-бициклопентан, 1-декалин, норборнил, адамантил и т.п.

"Гетероциклоалкил" (или "гетероцикл") означает неароматическую, насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 10 кольцевых атомов, в которой один или более атомов в кольцевой системе представляет собой элемент, отличный от углерода, например, азот, кислород или серу, отдельно или в комбинации. В кольцевой системе отсутствуют смежные атомы кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклоалкильные группы содержат 4, 5 или 6 кольцевых атомов. Приставка аза, окса или тиа перед корневым названием гетероцикла означает, что по меньшей мере атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует как кольцевой атом. Любой -NH в гетероциклическом кольце может быть защищенным, как, например, -N(Boc), -N(Cbz), -N(Tos) группа и т.п.; такие защиты также рассматриваются как часть настоящего изобретения. Гетероцикл необязательно может быть замещен одним или более заместителями, которые могут быть такими же или разными, как описано в настоящем изобретении. Атом азота или серы гетероцикла может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида. Таким образом, термин "оксид", если встречается в определении переменной в общей структуре, описанной в настоящем изобретении, относится к соответствующему N-оксиду, S-оксиду или S,S-диоксиду. "Гетероцикл" также включает в себя кольца, где =O заменяет два доступных атома водорода на том же атоме углерода (т.е. гетероцикл включает в себя кольца, содержащие карбонильную группу в кольце). Такие =O группы могут называться в настоящем описании как "оксо". Примером тако-



го фрагмента является пирролидинон (или пирролидон):

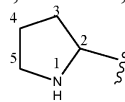
Используемый в настоящем описании термин "моноциклический гетероциклоалкил" относится к моноциклическим версиям гетероциклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем изобретении, и включает в себя 4-7-членные моноциклические гетероциклоалкильные группы, содержащие от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, указанные кольцевые гетероатомы независимо выбраны из группы, состоящей из N, N-оксида, O, S, S-оксида, S(O) и S(O)₂. Точка присоединения к исходному фрагменту находится при любом доступном кольцевом атоме углерода или кольцевом гетероатоме. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных групп включают в себя пиперидил, оксетанил, пирролил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, бета лактам, гамма лактам, дельта лактам, бета лактон, гамма лактон, дельта лактон и пирролидинон и их оксиды. Неограничи-

вающие примеры низшего алкил-замещенного оксетанила включают в себя фрагмент:

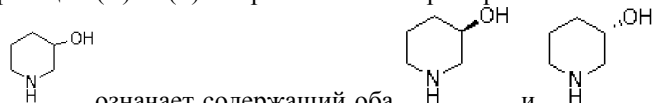


Отмечено, что в содержащих гетероатом кольцевых системах по настоящему изобретению отсутствуют гидроксильные группы при атомах углерода, смежных с N, O или S, а также отсутствуют N или S

группы при атоме углерода, смежным с другим гетероатомом.



Линия — как связь обычно означает смесь из, или любой из, возможных изомеров, например, содержащий (R)- и (S)- стереохимию. Например:



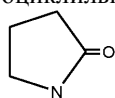
Используемая в настоящем описании волнистая линия ~~~~~ означает точку присоединения к остатку соединения. Линии, нарисованные внутри

кольцевых системах, таких как, например



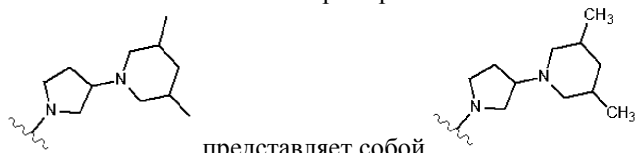
, означает, что указанная линия (связь) может быть присоединена к любому из замещаемых кольцевых атомов.

"Оксо" определен как атом кислорода, который связан двойной связью с кольцевым атомом углерода в циклоалкильном, циклоалкенильном, гетероциклическом, гетероциклическом или другом кольце,



описанном в настоящем изобретении, например,

Как хорошо известно из области техники, связь, нарисованная от конкретного атома, где никакого фрагмента не изображено в конце связи, означает металлическую группу, связанную через такую связь с атомом, если не отмечено иное. Например:



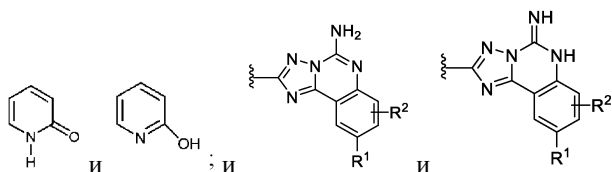
представляет собой

Одно или более соединений по настоящему изобретению также могут существовать как, или необязательно быть превращены в сольват. Получение сольватов является обычно известным. Таким образом, например, в M. Caïra et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004) описано получение сольватов противогрибкового флуконазола в этилацетате, а также из воды. Подобные получения сольватов и гемисольвата, включая гидраты (если растворителем является вода или они на основе воды) и т.п., описаны в E. C. van Tonder et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); and A. L. Bingham et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Типичный, не ограничивающий процесс включает в себя растворение соединения по настоящему изобретению в требуемых количествах требуемого растворителя (например, органический растворитель, водный растворитель, воду или смеси двух или более из этого) при более высокой температуре, чем температура окружающей среды, и охлаждение раствора, с или без присутствующего антирастворителя, при скорости, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяли стандартными способами. Аналитические методики, такие как, например, ИК спектроскопия, показывают присутствие растворителя (включая воду) в кристаллах, как сольват (или гидрат в случае, если вода включена в кристаллическую форму).

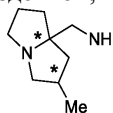
Термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" для соединения относится к физическому состоянию указанного соединения после выделения из процесса синтеза, или природного источника, или их комбинации. Таким образом, термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" для соединения относится к физическому состоянию указанного соединения после получения из процесса очистки, или процессов, описанных в настоящем изобретении, или хорошо известных специалисту настоящей области техники и в достаточной чистоте для характеристики стандартными аналитическими методиками, описанными в настоящем изобретении, или хорошо известными специалистам настоящей области техники.

Настоящее изобретение также включает в себя соединения по настоящему изобретению в выделенной и очищенной форме, полученной рутинными методиками. Подразумевается, что полиморфные формы соединений по настоящему изобретению и их солей, сольватов и пролекарств включены в настоящее изобретение. Определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных изомерных формах (например, энантиомеры, диастереоизомеры, атропоизомеры). Соединения по настоящему изобретению включают в себя все их изомерные формы, обе в чистой форме и смесях двух или более, включая рацемические смеси.

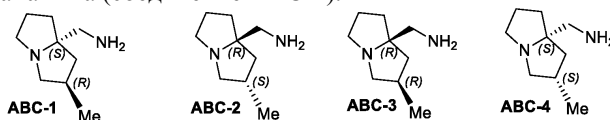
Подобным образом, если не отмечено иное, подразумевается, что описание структурного представления любой таутомерной формы соединения, что проявляет таутомерию, включает в себя все такие таутомерные формы соединения. Соответственно, если соединения по настоящему изобретению, их соли и сольваты и пролекарства могут существовать в различных таутомерных формах или в равновесии среди таких форм, все такие формы соединения охватываются и включены в объем настоящего изобретения. Примеры таких таутомеров включают в себя без ограничения кетоновые/енольные таутомерные формы, имин-енаминовые таутомерные формы и, например, гетероароматические формы, такие как следующие фрагменты:



Если в схеме реакции, показанной в примере, использовали соединение, содержащее один или более стереоцентров, стереоцентры отмечены звездочкой, как показано ниже:



Соответственно, вышеуказанное описание состоит из следующих пар изомеров: (i) трансизомеров ((2R,7aR)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанамина (соединение ABC-1) и ((2S,7aR)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанамина (соединение ABC-2); и (ii) цис-изомеров ((2R,7aR)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанамина (соединение ABC-3) и ((2S,7aS)-2-метилгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метанамина (соединение ABC-4).



Все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению (включая соли и сольваты соединений по настоящему изобретению и их пролекарства), такие, которые могут существовать из-за асимметрических атомов углерода, что присутствуют в соединении по настоящему изобретению, и включают в себя энантиомерные формы (которые могут существовать, даже при отсутствии асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереоизомерные формы, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения.

Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут быть выделены в чистой форме, например, в основном чистой от других изомеров, или могут быть выделены в виде смеси двух или более стереоизомеров или в виде рацемата. Хиральные центры по настоящему изобретению могут характеризоваться S или R конфигурацией, как установлено в рекомендациях ИЮПАК 1974. Предусмотрено, что применение терминов "соль", "сольват", "пролекарство" и т.п. равно относится к солям, сольватам и пролекарствам выделенных энантиомеров, стереоизомерных пар или групп, ротамеров, таутомеров или рацематов соединений по настоящему изобретению.

Если диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий известными способами, например, хиральной хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, простое структурное представление соединения предполагает все диастереомеры соединения. Как известно, энантиомеры также могут быть разделены превращением энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем осуществления взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным элементом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, подвергать гидролизу) отдельно выделенных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

В качестве термина в настоящем описании использовали соли соединений по настоящему изобретению, любая из кислых солей, образованных с неорганическими и/или органическими кислотами, основных солей, образованных с неорганическими и/или органическими основаниями, образованных солей, которые включают в себя цвиттер-ионный признак, например, если соединение содержит как основной фрагмент, например, без ограничения атом азота, например, амин, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, например, без ограничения карбоновую кислоту, включены в объем соединений по настоящему изобретению, описанных в настоящем изобретении. Образование фармацевтически применимых солей из основных (или кислотных) фармацевтических соединений обсуждалось, например, в S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их веб-сайте); и P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, p. 330-331. Такие раскрытия включены в настоящее описание посредством ссылки.

Настоящее изобретение предполагает все доступные соли, включая соли, которые являются общепринятыми как безопасными для применения при получении фармацевтических составов, и такие, которые могут быть образованы в настоящий момент в пределах области специалиста настоящей области техники, и позднее классифицированы как "обычно оценены как безопасные" для применения в получении фармацевтических составов, названных в настоящем изобретении как "фармацевтически приемлемые соли". Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают в себя без ограничения ацетаты, включая трифторацетатные соли, адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глициерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, йодгидраты, 2-гидроксизтансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, метилсульфаты, 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, сульфонаты (которые упомянуты в настоящем описании), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты), ундеканоаты и т.п.

Примеры фармацевтически приемлемых основных солей включают в себя без ограничения аммонийные соли, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли алюминия, соли цинка, соли с органическими основа-

ниями (например, органическими аминами), такие как бензатины, диэтиламины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабиэтил)этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-глюкамиды, трет-бутиламины, пиперазин, фенилциклогексилламин, холин, трометамин и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть превращены в аммонийный ион или кватернизированы средствами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенэтилбромиды) и другие.

Предусмотрено, что все такие кислотные и основные соли являются фармацевтически приемлемыми солями в пределах объема настоящего изобретения и все кислотные и основные соли рассматриваются как эквивалентные свободным формам соответствующих соединений для объема настоящего изобретения.

Функциональная группа в соединении, называемом "защищенное", означает, что группа находится в модифицированной форме для предотвращения нежелательных побочных реакций на защищенном участке, если защищенное соединение подвергали конкретным реакционным условиям, направленным на модификацию другого участка молекулы. Подходящие защитные группы известны, например, при помощи ссылки на стандартные учебники, например, T. W. Greene et al., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

В соединениях по настоящему изобретению атомы могут проявлять свое природное изотопное изобилие или один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, характеризующимся тем же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает в себя все подходящие изотопные варианты соединений по настоящему изобретению. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают в себя протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, встречающийся в природе. Обогащение дейтерием может давать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличенный *in vivo* период полураспада или требования к пониженной дозировке, или может обеспечивать соединение, применимое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения по настоящему изобретению могут быть получены без чрезмерного экспериментирования традиционными методиками, хорошо известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в схемах и примерах настоящего описания с применением соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, которые являются структурно идентичными соединениям, перечисленным в настоящем изобретении, за исключением того факта, что статистически значимое процентное содержание одного или более атомов в такой форме соединения заменяли атомом с атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа наиболее распространенного изотопа, обычно встречающегося в природе, тем самым изменяя избыток природного происхождения такого изотопа, присутствующего в соединении по настоящему изобретению. Примеры изотопов, которые могут быть преимущественно включены в соединения по настоящему изобретению, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, йода, фтора и хлора, например, без ограничения: ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Будет отмечено, что другие изотопы также могут быть включены известными способами.

Определенные изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению (например, меченые ^3H , ^{11}C и ^{14}C) признаны как особенно применимые при анализах распределения в тканях соединения и/или субстрата с применением различных известных методик. Тритированные (т.е. ^3H) и углерод-14 (т.е. ^{14}C) изотопы являются особенно предпочтительными для их более легкого получения и выявляемости. Кроме того, замещение изотопа в избытке природного происхождения более тяжелым изотопом, например, замещение протия дейтерием (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, возникающие вследствие большей метаболической стабильности (например, увеличенный *in vivo* период полураспада или потребность в более низкой дозировке), и, таким образом, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены следующими процедурами, аналогичными раскрытым в реакционных схемах и/или в примерах, указанных ниже, замещением соответствующего изотопно-меченного реагента не меченым изотопом реагентом или хорошо известными реакциями соответствующим образом полученного прекурсора с соединением по настоящему изобретению, которое особым образом получали для такой реакции "мечения". Такие соединения также включены в настоящее изобретение.

Предусмотрено, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий конкретные ингредиенты в конкретных количествах, и любой продукт, который получен из, прямо или косвенно, комбинации конкретных ингредиентов в конкретных количествах.

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтическая композиция" охватывает как

суммарную композицию, так и отдельные дозированные единицы, содержащие одно или более чем одно (например, два) фармацевтически приемлемое средство, такое как, например, соединение по настоящему изобретению (необязательно вместе с дополнительным средством, как описано в настоящем изобретении), вместе с любыми фармацевтически неактивными вспомогательными веществами. Как будет отмечено специалистами настоящей области техники, вспомогательные вещества представляют собой любой компонент, который приспособливает композицию к конкретному пути введения или способствует превращению композиции в лекарственную форму без проявления активного фармацевтического эффекта. Суммарная композиция и каждая отдельная единица дозирования может содержать постоянное количество вышеуказанного одного или более чем одного фармацевтически активного средства. Суммарная композиция является веществом, которое еще не было сформировано в отдельные единицы дозирования.

Будет отмечено, что фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать более одного соединения по настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли), например, комбинацию двух или трех соединений по настоящему изобретению, каждое присутствует в такой композиции добавлением к составу требуемого количества соединения в фармацевтически приемлемой чистой форме. Будет также отмечено, что при составлении композиций по настоящему изобретению композиция может содержать, в дополнение к одному или более соединениям по настоящему изобретению, одно или более других средств, которые также характеризуются фармакологической активностью, как описано в настоящем изобретении.

Хотя составы по настоящему изобретению могут быть использованы в не расфасованной форме, будет отмечено, что для большинства применений составы по настоящему изобретению будут включены в лекарственную форму, подходящую для введения пациенту, каждая лекарственная форма содержит количество выбранного состава, который содержит эффективное количество одного или более соединений по настоящему изобретению. Примеры подходящих лекарственных форм включают в себя без ограничения лекарственные формы, адаптированные для: (i) перорального введения, например, жидкой, гелевой, порошкообразной, твердой или полутвердой фармацевтической композиции, которую добавляли в капсулу или сжимали в таблетку, и она может содержать дополнительно одно или более покрытий, которые модифицируют свои свойства высвобождения, например, покрытия, которые придают отсроченное высвобождение, или составы, которые характеризуются свойствами замедленного высвобождения; (ii) лекарственной формы, адаптированной для внутримышечного введения (ИМ), например, инъекционного раствора или суспензии, и которая может быть адаптирована с образованием депо-препарата со свойствами замедленного высвобождения; (iii) лекарственной формы, адаптированной для внутривенного введения (IV), например, раствора или суспензии, например, в виде IV раствора или концентрата, введенного в капельницу IV; (iv) лекарственной формы, адаптированной для введения через ткани полости рта, например, быстро растворяющейся таблетки, пастилки, раствора, геля, саше или группы игл, подходящих для обеспечения интрамукозального введения; (v) лекарственной формы, адаптированной для введения через слизистую носовой или верхней дыхательной полости, например, раствор, суспензию или эмульсионный состав для дисперсии в носу или дыхательных путях; (vi) лекарственной формы, адаптированной для трансдермального введения, например, пластыря, крема или геля; (vii) лекарственной формы, адаптированной для внутридермального введения, например, группы микроигл; и (viii) лекарственной формы, адаптированной для доставки через ректальную или вагинальную слизистую, например, суппозиторий.

Для получения фармацевтических композиций, содержащих соединения по настоящему изобретению, обычно соединения по настоящему изобретению будут объединены с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества придают композиции свойства, которые облегчают обработку или процесс, например, смазывающие вещества или средства для прессования в порошкообразных медикаментах, предусмотренных для таблетирования, или адаптируют состав к требуемому пути введения, например, вспомогательные вещества, которые обеспечивают состав для перорального введения, например, абсорбцией из желудочно-кишечного тракта, трансдермальным или трансмукозальным введением, например, путем клейкого "пластыря" на кожу или буккальным введением или инъекцией, например, внутримышечными или внутривенными путями введения. Такие вспомогательные вещества в совокупности были названы в настоящем описании как "носитель". Типично, составы могут содержать до приблизительно 95 процентов активного ингредиента, хотя могут быть получены составы с большими количествами.

Фармацевтические композиции могут быть твердыми, полутвердыми или жидкими. Препараты в твердой форме могут быть адаптированы к различным способам введения, примеры которых включают в себя без ограничения порошки, диспергируемые гранулы, микропланкетки, гранулы, которые могут быть использованы, например, для таблетирования, инкапсулирования или прямого введения. Препараты в жидкой форме включают в себя без ограничения растворы, суспензии и эмульсии, которые, например, но не исключительно, могут быть использованы в получении составов, предусмотренных для парентерального введения, для интраназального введения или для введения в какую-нибудь другую слизистую мембрану. Составы, полученные для введения в различные слизистые мембраны, также могут включать в себя дополнительные компоненты, адаптирующие их для такого введения, например, модификаторы

вязкости.

Аэрозольные препараты, например, подходящие для введения путем ингаляции или через слизистую оболочку носа, могут включать в себя растворы и твердые вещества в порошкообразной форме, которые могут быть в комбинации с фармацевтически приемлемым пропеллентом, например, инертным сжатым газом, например, азотом. Также включены препараты в твердой форме, которые, как предусмотрено, были превращены, непосредственно перед применением, в суспензию или раствор, например, для перорального или парентерального введения. Примеры таких твердых форм включают в себя без ограничения высушенные сублимацией составы и жидкие составы, адсорбированные в твердую абсорбирующую среду.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть доставляемыми трансдермально или трансмукозально, например, из жидкости, суппозитория, крема, пены, геля или быстро растворяющейся твердой формы. Будет отмечено, что трансдермальные композиции также могут принимать форму кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть обеспечены в единичной лекарственной форме, которая включает в себя любой известный из области техники трансдермальный пластырь, например, пластырь, который включает в себя или матрицу, содержащую фармацевтически активное соединение, или емкость, которая содержит фармацевтически активное соединение в твердой или жидкой форме.

Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов изготовления различных композиций, упомянутых выше, могут быть представлены в A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Предпочтительно, фармацевтический препарат находится в единичной лекарственной форме. В такой форме препараты подразделяли на одноразовые дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения необходимой цели.

Точная используемая дозировка может изменяться в зависимости от требований пациента и тяжести состояния, которое лечили. Определение правильного режима дозирования для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалиста настоящей области техники. Для удобства общая суточная дозировка может быть разделена и введена порциями в течение суток по необходимости.

Согласно настоящему изобретению антагонизм аденозиновых рецепторов A_{2a} и/или A_{2b} проводили путем введения пациенту при необходимости такой терапии эффективного количества одного или более соединений по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно некоторым вариантам осуществления для соединения является предпочтительным введение в форме фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель (описанный в настоящем изобретении). Будет отмечено, что фармацевтические составы по настоящему изобретению могут содержать более, чем одно соединение по настоящему изобретению или его соль, например, комбинацию двух или трех соединений по настоящему изобретению, или, дополнительно или альтернативно, другое активное средство, такое как описано в настоящем изобретении, каждое присутствует добавлением к составу требуемого количества соединения или его соли (или средства, где применимо), которые были выделены в фармацевтически приемлемой чистой форме.

Как было упомянуто выше, введение соединения по настоящему изобретению для осуществления антагонизма рецепторов A_{2a} и/или A_{2b} предпочтительно выполняли включением соединения в фармацевтический состав, включенный в лекарственную форму, например, одну из вышеописанных лекарственных форм, содержащих эффективное количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению (например, 1, 2 или 3, или 1 или 2, или 1 и обычно 1 соединения по настоящему изобретению) или его фармацевтически приемлемой соли. Способы определения безопасного и эффективного введения соединений, которые являются фармацевтически активными, например, соединений по настоящему изобретению известны специалистам настоящей области техники, например, как описано в стандартной литературе, например, как описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR), например, 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 56th Edition, 2002 (published by Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742) или Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003 (published by Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Количество и частота введения соединений по настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемых солей будут регулироваться согласно оценке лечащего врача, который учитывал такие факторы, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть симптомов, которые лечили. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в общей суточной дозировке до 1000 мг, которые могут быть введены в виде одной суточной дозы или могут быть разделены на несколько доз в течение периода 24 часа, например, от двух до четырех доз в сутки.

Как будет отмечено специалистами настоящей области техники, соответствующий уровень дозировки для соединения (или соединений) по настоящему изобретению обычно будет от приблизительно 0,01 до 500 мг на кг массы тела пациента в сутки, который может быть введен одной или более дозами. Подходящий уровень дозы может быть от приблизительно 0,01 до 250 мг/кг в сутки, от приблизительно

0,05 до 100 мг/кг в сутки или от приблизительно 0,1 до 50 мг/кг в сутки. В пределах такого диапазона дозировка может быть от 0,05 до 0,5, от 0,5 до 5 или от 5 до 50 мг/кг в сутки. Для перорального введения композиции могут быть обеспечены в форме таблеток, содержащих от 1,0 до 1000 миллиграмм активного ингредиента, в частности 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 и 1000,0 миллиграмм активного ингредиента для симптоматического регулирования дозировки у пациента, которого лечили. Соединения могут быть введены с режимом от 1 до 4 раз в сутки или могут быть введены один или два раза в сутки.

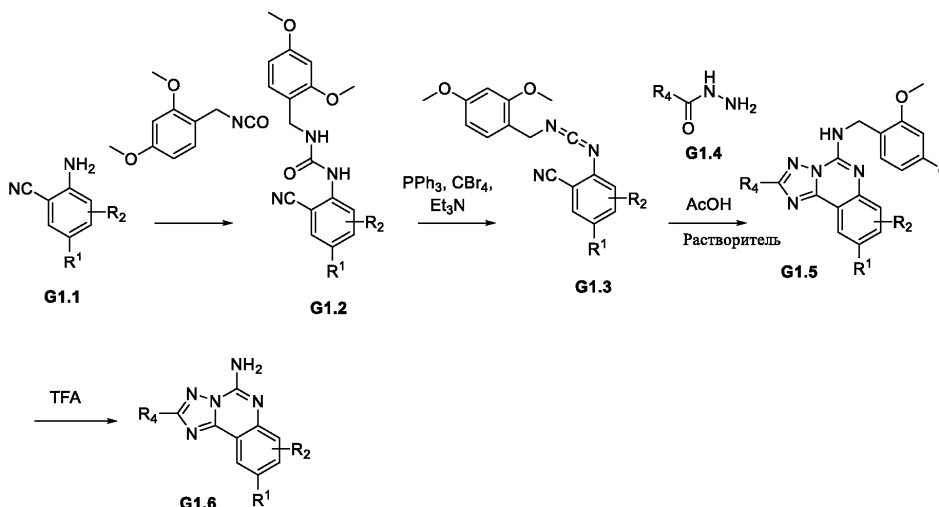
Специалистам настоящей области техники будет понятно, что протоколы лечения с использованием по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению могут меняться в соответствии с потребностями пациента. Таким образом, соединения по настоящему изобретению, используемые в способах по настоящему изобретению, могут быть введены различными протоколами, описанными выше. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть введены скачкообразно, а не непрерывно в течение цикла обработки.

В целом, в любой введенной форме вводимая лекарственная форма будет содержать количество по меньшей мере одного соединения по настоящему изобретению или его соли, что будет обеспечивать терапевтически эффективный титр сыворотки соединения в некоторой форме в течение подходящего периода времени, например, по меньшей мере 2 часа, более предпочтительно по меньшей мере четыре часа или дольше. В целом, как известно из области техники, дозировки фармацевтической композиции с обеспечением терапевтически эффективного титра сыворотки соединения по настоящему изобретению могут быть разделены по времени с обеспечением титра сыворотки, совпадающего или превышающего минимальный терапевтически эффективный титр сыворотки в непрерывном режиме в течение всего периода, в течение которого проводили лечение. Как будет отмечено, вводимая лекарственная форма также может быть в форме, обеспечивающей период замедленного высвобождения для фармацевтически активного соединения, что будет обеспечивать терапевтический титр сыворотки на более длительный период, что требует менее частых интервалов введения доз. Как упомянуто выше, композиция по настоящему изобретению может включать дополнительные фармацевтически активные компоненты, или она может быть введена совместно, одновременно или последовательно с другими фармацевтически активными средствами, как может быть дополнительно необходимо или требоваться в процессе проведения лечения. Как будет отмечено, вводимая лекарственная форма также может быть в форме, обеспечивающей период замедленного высвобождения для фармацевтически активного соединения, что будет обеспечивать терапевтический титр сыворотки на более длительный период, что требует менее частых интервалов введения доз.

Примеры получения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены легко согласно следующим схемам и конкретным примерам или их модификациями с применением легко доступных исходных веществ, реагентов и традиционных методик синтеза. В таких реакциях также является возможным использовать варианты, которые сами по себе известны специалистам настоящей области техники, но не упомянуты подробно. Общие процедуры получения соединений, заявленных в настоящем изобретении, могут быть легко понятны и отмечены специалистом настоящей области техники при изучении следующих схем и описаний.

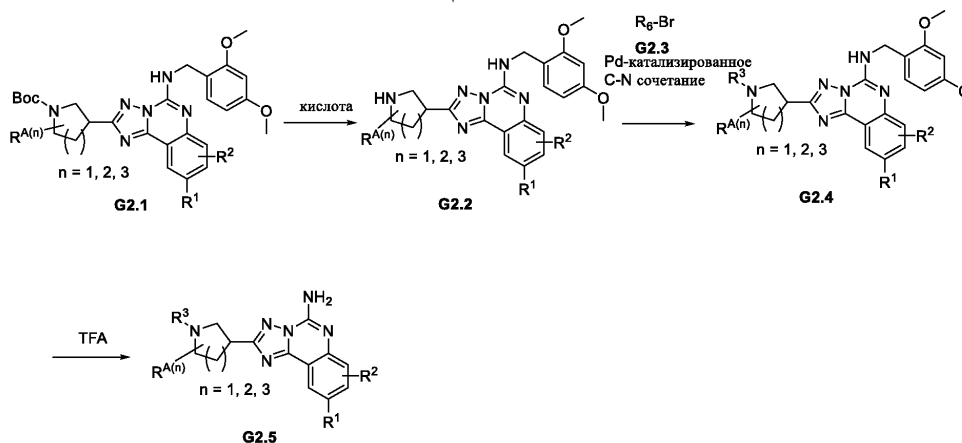
Общая схема 1



Одной общей стратегией для синтеза соединений типа G1.6 является четырехстадийная процедура, показанная на общей схеме 1, где R₄ соответствует кольцу А в формуле (I) и где R¹, R² и кольцо А определены в формуле (I). На первой стадии аминобензонитрилы G1.1 могут быть обработаны 1-(изоцианатометил)-2,4-диметоксибензолом в растворителях, таких как комбинация дихлорметана и пи-

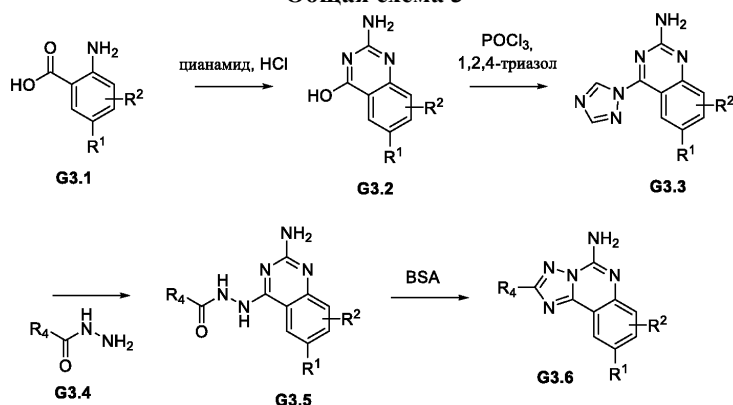
ридина, с образованием промежуточных соединений мочевины G1.2. На второй стадии такие мочевины могут быть дегидрированы до соответствующих карбодиимидов G1.3 в присутствии трифенилфосфина, тетрабромметана и триэтиламина в растворителе, таком как дихлорметан. На третьей стадии обработкой карбодиимидов G1.3 гидразидом типа G1.4 в присутствии уксусной кислоты в растворителе, таком как дихлорметан или диоксан, получали продукты типа G1.5. На четвертой стадии 2,4-диметоксибензильную группу G1.4 удаляли при кислотных условиях с получением продуктов типа G1.6, которые могут быть очищены методом хроматографии на силикагеле, препаративной HPLC с обращенной фазой и/или хиральной SFC.

Общая схема 2



Одной общей стратегией для синтеза соединений типа G2.5 является трехстадийная процедура, показанная на общей схеме 2, где R^{A(n)} соответствует R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A5} в формуле (I) и где R¹, R², R³ и R^{A(n)} (как R^{A1}, R^{A2}, R^{A3} и R^{A5}) определены в формуле (I). На первой стадии защищенные циклические амины G2.1 могут быть превращены в незащищенные амины G2.2 осторожной, контролируемой обработкой кислотой. Могут быть использованы кислоты, такие как муравьиная кислота при отсутствии растворителя или хлористоводородная кислота в присутствии MeOH или DCM. На второй стадии промежуточные соединения типа G2.2 могут быть превращены в промежуточные соединения типа G2.4 путем катализированной переходным металлом C-N реакции сочетания с арилбромидами G2.3. Реакцию проводили при условиях восстановления с палладиевыми катализаторами, такими как предварительный катализатор третьего поколения трет-бутил-X-Fhos, основанием, таким как трет-бутилат натрия, и растворителем, таким как THF, при соответствующей температуре. На третьей стадии 2,4-диметоксибензильную группу соединения G2.4 удаляли при кислотных условиях с получением продуктов типа G2.5, которые могут быть очищены методом хроматографии на силикагеле, препаративной HPLC с обращенной фазой и/или хиральной SFC.

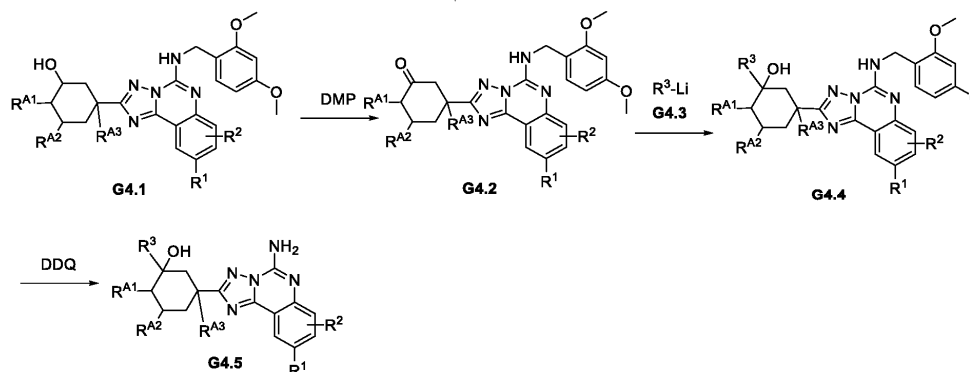
Общая схема 3



Одной общей стратегией для синтеза соединений типа G3.6 является четырехстадийная процедура, показанная на общей схеме 3, где R₄ соответствует кольцу A в формуле (I) и где R¹, R² и кольцо A определены в формуле (I). На первой стадии аминокислоты G3.1 могут быть превращены в аминохиназолины G3.2 обработкой цианамидом в присутствии водной HCl в растворителе, таком как EtOH. На второй стадии промежуточные соединения типа G3.2 могут быть превращены в промежуточные соединения типа G3.3 сочетанием с 1,2,4-триазолом с последующей обработкой G3.2 оксихлоридом фосфора (V) в растворителе, таком как ацетонитрил. На третьей стадии промежуточные соединения типа G3.3 могут быть обработаны гидразидами G3.4 в растворителе, таком как THF, с получением продуктов типа G3.5. На четвертой стадии промежуточные соединения типа G3.5 могут подвергаться перераспределению при нагревании в чистом N,O-бис(триметилсилил)ацетамиде (BSA) с образованием продуктов

типа G3.6. Продукты типа G3.6 могут быть очищены методом хроматографии на силикагеле, препаративной HPLC с обращенной фазой и/или хиральной SFC.

Общая схема 4

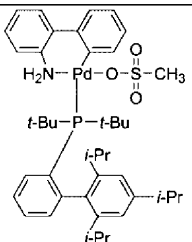


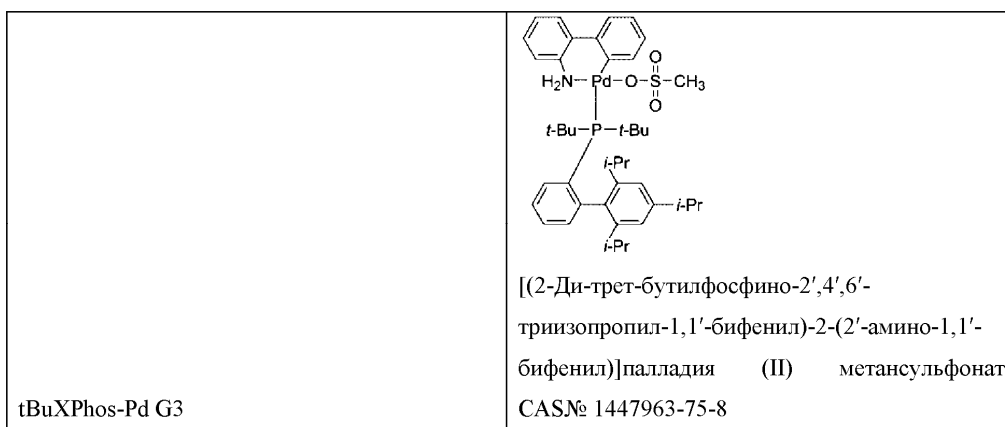
Одной общей стратегией для синтеза соединений типа G4.5 является трехстадийная процедура, изложенная на общей схеме 4, где R¹, R², R³, R^{A1}, R^{A2} и R^{A3} определены в формуле (I). Гетероарилциклогексанол G4.1 может быть превращен в соответствующий циклогексанон G4.2 окислением перйодинана Десса-Мартина. На второй стадии промежуточные соединения типа G4.2 могут подвергаться обработке R³-Li G4.3 при низкой температуре с получением продуктов типа G4.4. На третьей стадии 2,4-диметоксибензильная группа соединения G2.4 может быть удалена при помощи DDQ с получением продуктов типа G4.5, которые могут быть очищены методом хроматографии на силикагеле, препаративной HPLC с обращенной фазой и/или хиральной SFC.

Экспериментальная часть.

Аббревиатуры, используемые в экспериментальной части, могут включать в себя без ограничения следующее:

18-краун-6	1,4,7,10,13,16-Гексаоксациклооктадекан
°C	Градусов Цельсия
AcOH	Уксусная кислота
водн.	Водный
атм.	Атмосферы
Вос ₂ O	Ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
BSA	<i>N,O</i> -Бис(триметилсилил)ацетамид
CD ₃ OD	Дейтерированный метанол- <i>d4</i>
DCM	Дихлорметан
DDQ	2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DEA	Диэтиламин
DIAD	Диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат
DIBAL	Диизобутилалюминийгидрид
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMAP	4-(Диметиламино)-пиридин
DMF	Диметилформамид

DMP	Периодинан Десса-Мартина
DMSO	Диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> 6	Дейтерированный диметилсульфоксид
dppf	Бис(дифенилфосфино)ферроцен
ES	Ионизация электрораспылением
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Часы
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
M	Молярный
MeCN	Ацетонитрил
MeOD- <i>d</i> 4	Дейтерированный метанол
MeOH	Дейтерированный метанол
МГц	Мегагерц
мин	Минуты
мл	Миллилитры
MS	Масс-спектрокопия
MsCl	<i>para</i> -Толуолсульфонилхлорид
NaH	Гидрид натрия
NBS	<i>N</i> -Бромсукцинимид
нм	Нанометры
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
PPTS	Пиридиний пара-толуолсульфонат
<i>p</i> -TsOH	4-Метилбензолсульфоновая кислота
Py	Пиридин
<i>рац.</i>	Рацемический
SFC	Сверхкритическая жидкостная хроматография (CO ₂)
ТЗР	Трипропилфосфоновый ангидрид
tBuXPhos-Pd G3	 <p>[(2-Ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат CAS№ 1447963-75-8</p>



Общие экспериментальные данные.

Если не отмечено иное, все реакции проводили с магнитной мешалкой и проводили в инертной атмосфере, такой как азот или аргон.

Если не отмечено иное, диэтиловым эфиром, используемым в описанных ниже экспериментах, был сертифицированный материал Fisher ACS и стабилизированный BHT.

Если не отмечено иное, "дегазированный" относится к растворителю, из которого кислород был удален, обычно барботированием инертного газа, такого как азот или аргон, через раствор в течение 10-15 мин с иглой на выходе для нормализации давления.

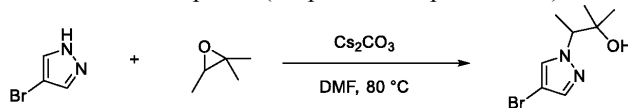
Если не отмечено иное, "концентрированный" означает выпаривание растворителя из раствора или смеси с применением роторного испарителя или вакуумного насоса.

Если не отмечено иное, "выпаренный" означает выпаривание с применением роторного испарителя или вакуумного насоса.

Если не отмечено иное, хроматографию на силикагеле проводили на автоматизированной хроматографической системе ISCO®, Analogix® или Biotage® с применением коммерчески доступного картриджа в качестве колонки. Колонки обычно заполняли силикагелем в качестве неподвижной фазы. Условия препаративной HPLC с обращенной фазой могут быть обнаружены в конце экспериментального раздела. Водные растворы концентрировали на испарительной установке Genevac® или лиофилизировали.

Если не отмечено иное, спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) и спектры углеродного ядерного магнитного резонанса с протонной развязкой ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР) регистрировали на спектрометрах Bruker или Varian ЯМР с 400, 500, или 600 МГц при температуре окружающей среды. Все химические сдвиги (δ) описаны в частях на миллион (ppm). Протонные резонансы упомянуты по отношению к остаточному протону в ЯМР растворителя, который может включать в себя без ограничения CDCl_3 , DMSO-d_6 и MeOD-d_4 . Углеродные резонансы упомянуты по отношению к углеродным резонансам ЯМР растворителя. Данные представлены следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (br = уширенный, br s = уширенный синглет, s = синглет, d = дублет, dd = двойной дублет, ddd = двойной дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет), константы взаимодействия (J) в герцах (Гц), интеграция.

Промежуточное соединение 1: рац-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол

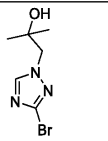
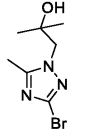
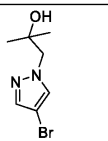
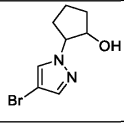
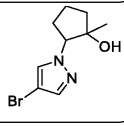
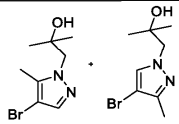
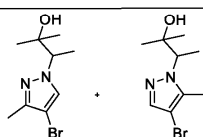
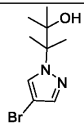
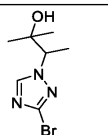


Промежуточное соединение 1

К перемешиваемому раствору 4-бром-1H-пиразола (1,00 г, 6,80 ммоль) в DMF (3,40 мл) добавляли карбонат цезия (2,22 г, 6,80 ммоль) и 2,2,3-триметилоксиран (820 мг, 9,52 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 5-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением рац-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола. LCMS ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$) (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233, 235.

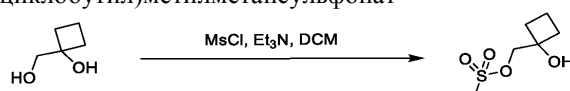
Промежуточные соединения в следующей табл. 1 получали способом, подобным тому, что описан для промежуточного соединения 1, из соответствующего пиразола и эпоксида.

Таблица 1

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
2		220, 222
	1-(3-бром-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
3		234, 236
	1-(3-бром-5-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
4		219, 221
	1-(4-бром-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
5		231, 233
	2-(4-бром-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)циклопентан-1-ол	
6		245, 247
	2-(4-бром-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол	
7		ND
	смесь 1-(4-бром-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-бром-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола	
8		247, 249
	смесь <i>рац</i> -3-(4-бром-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола и <i>рац</i> -3-(4-бром-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола	
9		247, 249
	3-(4-бром-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2,3-диметилбутан-2-ол	
10		234, 236
	<i>рац</i> -3-(3-бром-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол	

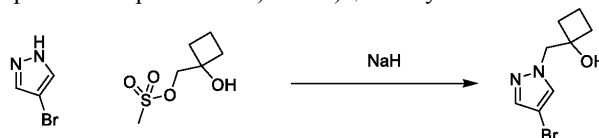
Промежуточное соединение 11: 1-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол.

Стадия 1: (1-гидроксициклобутил)метилметансульфонат



К перемешиваемому раствору 1-(гидроксиметил)циклобутан-1-ола (9,00 г, 88,0 ммоль) в DCM (260 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (17,2 мл, 123 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (7,0 мл, 90 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь затем разделяли водой. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением (1-гидроксициклобутил)метилметансульфоната.

Стадия 2: 1-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол

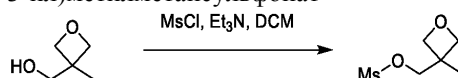


Промежуточное соединение 11

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (7,70 г, 52,4 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60% в минеральном масле, 2,30 г, 57,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор (1-гидроксициклобутил)метилметансульфоната (13,1 г, 72,8 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь гасили водой (70 мл), затем трижды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 1-((4-бром-1Н-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола. LCMS (C₈H₁₁BrN₂O) (ES, m/z): 231, 233 [M+H]⁺.

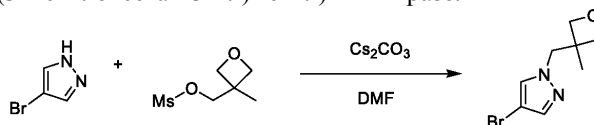
Промежуточное соединение 12: 4-бром-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол.

Стадия 1: (3-метилоксетан-3-ил)метилметансульфонат



Стадию 1 синтеза промежуточного соединения 12 проводили подобно стадии 1 синтеза промежуточного соединения 11 из соответствующих исходных веществ с получением (3-метилоксетан-3-ил)метилметансульфоната.

Стадия 2: 4-бром-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол



Промежуточное соединение 12

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (5,04 г, 34,3 ммоль) в DMF (114 мл) добавляли (3-метилоксетан-3-ил)метилметансульфонат (6,18 г, 34,3 ммоль) и карбонат цезия (15,6 г, 48,0 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 6 ч. Растворители выпаривали. К остатку добавляли DCM (100 мл) и смесь фильтровали. Растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексане с получением 4-бром-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразола. LCMS (C₈H₁₁BrN₂O) (ES, m/z): 231, 233 [M+H]⁺.

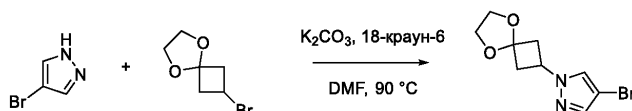
Промежуточное соединение 13, показанное в следующей табл. 2, получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 12, из соответствующих исходных веществ.

Таблица 2

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
13		249, 251
	4-бром-1-((3-(фторметил)оксетан-3-ил)метил)-1Н-пиразол	

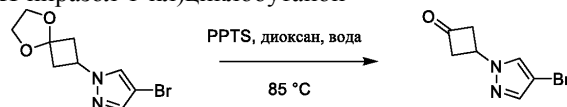
Промежуточное соединение 14: (1s,3s)-3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутанол.

Стадия 1: 4-бром-1-(5.8-диоксаспиро[3.4]октан-2-ил)-1Н-пиразол



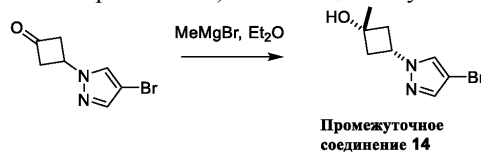
К раствору 2-бром-5,8-диоксаспиро[3,4]октана (0,500 г, 2,59 ммоль) и 4-бром-1H-пиразола (0,761 г, 5,18 ммоль) в DMF (2,6 мл) в сосуде объемом 8 мл добавляли карбонат калия (1,07 г, 7,77 ммоль) и 18-краун-6 (0,137 г, 0,518 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C. Через 5 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли дополнительное количество 4-бром-1H-пиразола (400 мг, 2,72 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 48 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разделяли между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором. Два водных слоя объединяли и экстрагировали EtOAc (15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором дважды, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в гексанах с получением 4-бром-1-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)-1H-пиразола. LCMS (C₉H₁₂BrN₂O₂) (ES, m/z): 259, 261 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанон



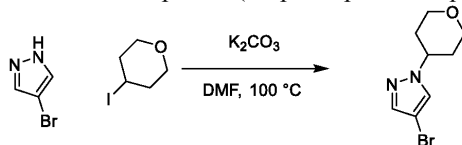
К раствору 4-бром-1-(5,8-диоксаспиро[3,4]октан-2-ил)-1H-пиразола (270 мг, 1,042 ммоль) и PPTS (131 мг, 0,521 ммоль) в диоксане (2,6 мл) добавляли воду (2,6 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 85°C в течение 95 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексане с получением 3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанона. LCMS (C₇H₈BrN₂O) (ES, m/z): 215, 217 [M+H]⁺.

Стадия 3: (1S,3S)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутанол



Раствор 3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанона (129 мг, 0,600 ммоль) в диэтиловом эфире (3,5 мл) охлаждали до 0°C. К перемешиваемой смеси по каплям добавляли метилмагния бромид (3 M в диэтиловом эфире, 0,240 мл, 0,720 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч, оставляя ледяную баню завершать свое действие. Смесь разделяли между EtOAc и 20% водной лимонной кислотой и перемешивали в течение 2 ч. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-60% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением (1S, 3S)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутанона. LCMS (C₈H₁₂BrN₂O) (ES, m/z): 231, 233 [M+H]⁺.

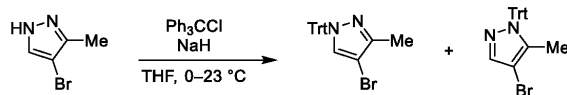
Промежуточное соединение 15: 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол



Промежуточное соединение 15

К реакционному сосуду добавляли 4-бром-1H-пиразол (1,50 г, 10,2 ммоль), 4-йодтетрагидро-2H-пиран (2,16 г, 10,2 ммоль), карбонат калия (1,41 г, 10,2 ммоль) и DMF (15 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь получали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола. LCMS (C₈H₁₀BrN₂O) (ES, m/z): 231, 233 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16: смесь 4-бром-5-метил-1-тритил-1H-пиразола и 4-бром-3-метил-1-тритил-1H-пиразола

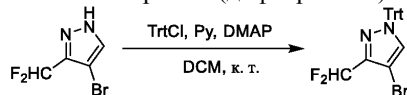


Промежуточное соединение 16

В круглодонную колбу объемом 200 мл добавляли 4-бром-3-метил-1H-пиразол (1,00 г, 6,21 ммоль)

и THF (62,1 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота. Смесь охлаждали при 0°C. К смеси порциями добавляли NaH (0,311 г, 7,76 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин. Смесь затем охлаждали при 0°C и к смеси добавляли тритилхлорид (1,90 г, 6,83 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь гасили водой (60 мл) и разбавляли EtOAc (60 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-25% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением 4-бром-3-метил-1-триметил-1H-пиразола и 4-бром-5-метил-1-триметил-1H-пиразола в виде смеси региоизомеров. LCMS (C₂₃H₁₉BrN₂) (ES, m/z): 425, 427 [M+Na]⁺.

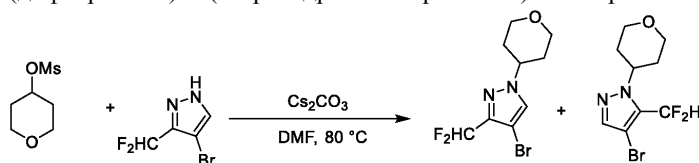
Промежуточное соединение 17: 4-бром-3-(дифторметил)-1-триметил-1H-пиразол



Промежуточное соединение 17

К перемешиваемой смеси 4-бром-5-(дифторметил)-1H-пиразола (250 мг, 1,27 ммоль), тритилхлорида (460 мг, 1,65 ммоль) и пиридина (201 мг, 2,54 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли DMAP (15,5 мг, 0,127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь промывали водой (5 мл) и водным насыщенным NH₄Cl (5 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 4-бром-5-(дифторметил)-1-триметил-1H-пиразола. LCMS (C₂₃H₁₇BrF₂N₂) (ES, m/z): 461, 463 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 18: смесь 4-бром-3-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола и 4-бром-5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола

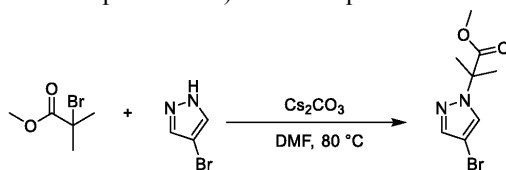


Промежуточное соединение 18

К раствору 4-бром-5-(дифторметил)-1H-пиразола (240 мг, 1,218 ммоль) в DMF (60 мл) добавляли карбонат цезия (595 мг, 1,828 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-ила метансульфонат (329 мг, 1,828 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Смесь трижды экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, а затем соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и фильтровали. Растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-90% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением смеси 4-бром-3-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола и 4-бром-5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразола.

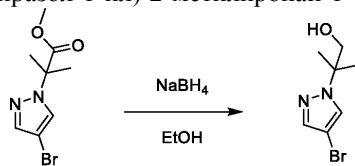
Промежуточное соединение 19: 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

Стадия 1: Метил-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноат



К раствору 4-бром-1H-пиразола (2,00 г, 13,6 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли метил-2-бром-2-метилпропаноат (1,76 мл, 13,6 ммоль), а затем карбонат цезия (8,87 г, 27,2 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали, а фильтрационный кек промывали DCM. Объединенные фильтраты выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением метил-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноата. LCMS (C₈H₁₁BrN₂O₂) (ES, m/z): 247, 249 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол



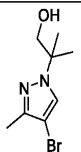
Промежуточное соединение 19

К раствору метил-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноата (1,74 г, 7,04 ммоль) в EtOH (35 мл) добавляли борогидрид натрия (0,799 г, 21,1 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли в DCM (50 мл), промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а фильтрат выпаривали с получением 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ола. LCMS ($C_7H_{11}BrN_2O$) (ES, m/z): 219, 221 $[M+H]^+$.

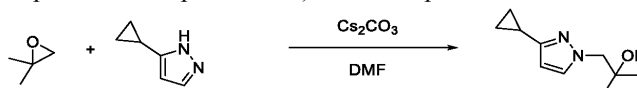
Промежуточное соединение 20 в следующей табл. 3 получали способом, подобным описанному для синтеза промежуточного соединения 19, из соответствующих исходных веществ.

Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M+H]^+$
	Название	
20	 2-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	233, 235

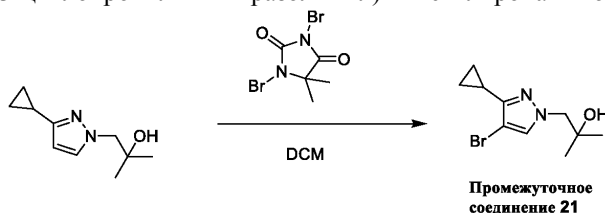
Промежуточное соединение 21: 1-(4-бром-3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: 1-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадию 1 синтеза промежуточного соединения 21 проводили способом, подобным используемому для синтеза промежуточного соединения 1 из соответствующих исходных веществ с получением 1-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

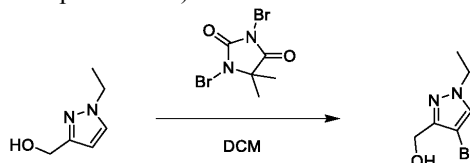
Стадия 2: 1-(4-бром-3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К раствору 1-(3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (1,55 г, 8,60 ммоль) в DCM (86 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (1,23 г, 4,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворители выпаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-90% EtOAc в гексанах с получением 1-(4-бром-3-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS ($C_{10}H_{15}BrN_2O$) (ES, m/z): 259, 261 $[M+H]^+$.

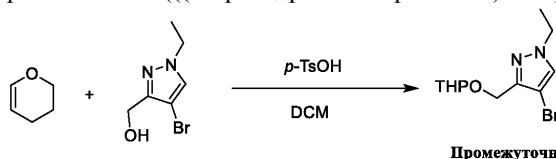
Промежуточное соединение 22: 4-бром-1-этил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол.

Стадия 1: (4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-ил)метанол



Стадию 1 синтеза промежуточного соединения 22 проводили способом, аналогичным стадии 2 синтеза промежуточного соединения 21, из соответствующих исходных веществ с получением (4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-ил)метанола. LCMS ($C_6H_9BrN_2O$) (ES, m/z): 205, 207 $[M+H]^+$.

Стадия 2: рац-4-бром-1-этил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразол

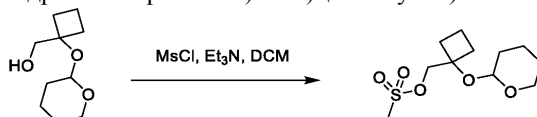


К перемешиваемому раствору (4-бром-1-этил-1H-пиразол-3-ил)метанола (570 мг, 2,78 ммоль) в DCM (27 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (468 мг, 5,56 ммоль), а затем добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (на полимерной подложке) (239 мг, 1,39 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат загружали сразу в колонку с силикагелем, затем очищали с 0-60% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением рац-4-бром-1-этил-3-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)метил)-1H-пиразола. LCMS ($C_{11}H_{17}BrN_2O_2$) (ES, m/z): 289, 291

[M+H]⁺.

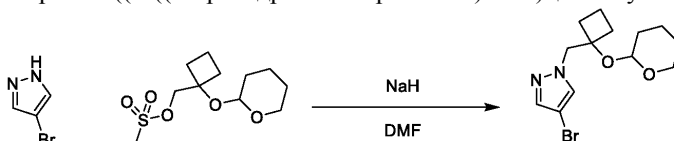
Промежуточное соединение 23: рац-4-бром-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразол.

Стадия 1: рац-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутилметилметансульфонат



К перемешиваемому раствору рац-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутилметанола (8,00 г, 43,0 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (8,38 мл, 60,1 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (4,02 мл, 51,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 мин. Смесь затем разделяли водой. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением рац-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутилметилметансульфоната, LCMS (C₁₁H₂₀O₅S) (ES, m/z): 287 [M+Na]⁺.

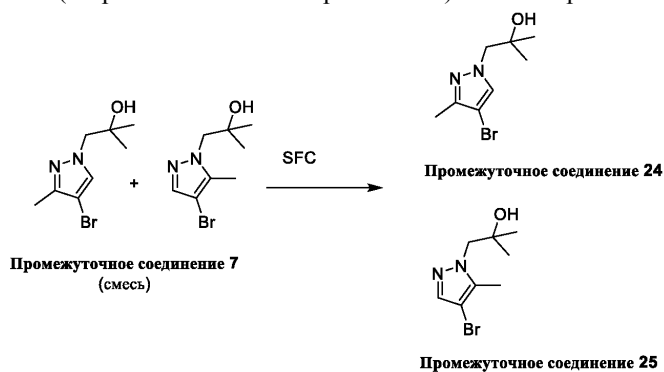
Стадия 2: рац-4-бром-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразол



Промежуточное соединение 23

К раствору 4-бром-1Н-пиразола (5,40 г, 36,7 ммоль) в DMF (60 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (60% в минеральном масле, 1,62 г, 40,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 1 ч. К смеси добавляли рац-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутилметилметансульфонат (10,7 г, 40,4 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные органические слои промывали водой, а затем солевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением рац-4-бром-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 23). LCMS (C₁₃H₁₉BrN₂O₂) (ES, m/z): 315, 317[M+H]⁺.

Промежуточное соединение 24 и промежуточное соединение 25: 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Промежуточное соединение 25

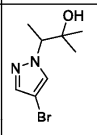
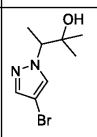
Смесь 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 7) разделяли методом SFC (Chiral Technologies IG 21×250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в качестве соразтворителя) с получением 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 24, первый элюируемый пик) и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 25, второй элюируемый пик).

Для промежуточного соединения 24: LCMS (C₁₃H₁₉BrN₂O₂) (ES, m/z): 233, 235 [M+H]⁺.

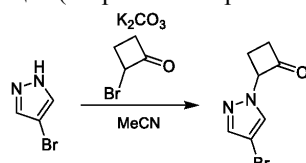
Для промежуточного соединения 25: LCMS (C₈H₁₃BrN₂O) (ES, m/z): 233, 235 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26 и промежуточное соединение 27 в следующей табл. 4 получали способом, аналогичным получению промежуточного соединения 24 и промежуточного соединения 25 методом разделения SFC рацемической смеси промежуточного соединения 1.

Таблица 4

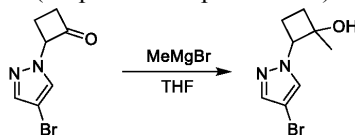
Промежуточное соединение	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
26		Пик 1; Chiral Technologies AD-H 50 × 250 мм колонка с 35% MeOH в виде соразвителя	233, 235
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол		
27		Пик 2; Chiral Technologies AD-H 50 × 250 мм колонка с 35% MeOH в виде соразвителя	233, 235
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол		

Промежуточное соединение 28: рац-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-он



К раствору 2-бромциклобутанона (16,2 г, 109 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли 4-бром-1H-пиразол (8,00 г, 54,4 ммоль) и карбонат калия (30,1 г, 218 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч. Смесь фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/вода (с модификатором 0,1% TFA) в качестве элюента) с получением рац-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанона. LCMS (C₇H₇BrN₂O) (ES, m/z) [M+H]⁺: 215, 217.

Промежуточное соединение 29: 2-(4-бром-1H-пиразол-7-ил)-1-метилциклобутан-1-ол

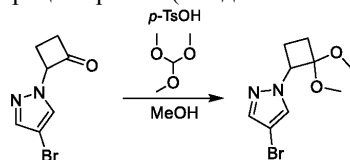


Промежуточное соединение 28

Промежуточное соединение 29

Метилмагния бромид (0,248 мл, 0,744 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) добавляли к перемешиваемой смеси рац-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанона (промежуточное соединение 28) (80,0 мг, 0,372 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C и смесь перемешивали при такой температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили водным насыщенным NH₄Cl (2 мл) и требуемый слой экстрагировали из смеси с EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутанола. LCMS (C₈H₁₁BrN₂O) (ES, m/z) [M+H]⁺: 231, 233.

Промежуточное соединение 30: рац-4-бром-1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразол



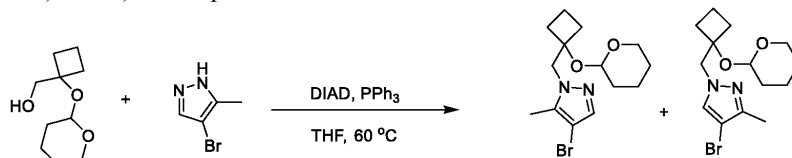
Промежуточное соединение 28

Промежуточное соединение 30

К перемешиваемой смеси триметоксиметана (592 мг, 5,58 ммоль) и рац-2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)циклобутанона (промежуточное соединение 28) (600 мг, 2,79 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (53,1 мг, 0,279 ммоль). Смесь перемешивали при 28°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (30 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением рац-4-бром-1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразола.

LCMS (C₉H₁₃BrN₂O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 261, 263.

Промежуточное соединение 31: смесь рац-4-бром-5-метил-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразола и рац-4-бром-3-метил-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразола



Промежуточное соединение 31

К перемешиваемому раствору рац-1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метанола (1,00 г, 5,37 ммоль), 4-бром-5-метил-1Н-пиразола (0,864 г, 5,37 ммоль) и трифенилфосфина (1,41 г, 5,37 ммоль) в THF (10,2 мл) добавляли диизопропилдиазен-1,2-дикарбоксилат (1,09 г, 5,37 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-80% EtOAc в гексане с получением смеси рац-4-бром-5-метил-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразола и рац-4-бром-3-метил-1-((1-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1Н-пиразола. LCMS (C₁₄H₂₁BrN₂O₂) (ES, m/z): 329, 331 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32: рац-4-бром-1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразол



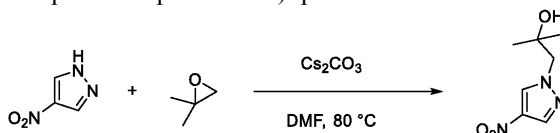
Промежуточное соединение 5

Промежуточное соединение 32

К перемешиваемому раствору 2-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)циклопентанола (промежуточное соединение 5) (3,00 г, 13,0 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли 3,4-дигидро-2Н-пиран (2,4 мл, 26 ммоль), а затем 4-метилбензолсульфовую кислоту (полимерно связанную, 2,0 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом С18 хроматографии с обращенной фазой с 0-100% MeCN в воде в качестве элюента с получением рац-4-бром-1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразола. LCMS (C₁₃H₁₉BrN₂O₂) (ES, m/z): 315, 317 [M+H]⁺.

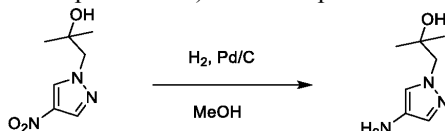
Промежуточное соединение 33: 1-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: 2-метил-1-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 4-нитро-1Н-пиразол (15,0 г, 133 ммоль), карбонат цезия (64,8 г, 199 ммоль) и DMF (195 мл). К смеси добавляли 2,2-диметилоксиран (23,6 мл, 265 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и промывали EtOAc. Растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-80% EtOAc в гексане с получением 2-метил-1-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ола. LCMS (C₇H₁₁N₃O₃) (ES, m/z): 186 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

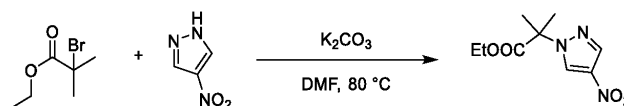


Промежуточное соединение 33

В колбу объемом 500 мл добавляли 2-метил-1-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (18,8 г, 102 ммоль), 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (1,08 г, 1,01 ммоль) и EtOAc (300 мл). Смесь дегазировали в вакууме и повторно трижды заполняли азотом. Смесь дегазировали и повторно заполняли водородом из баллона. Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 21 ч. Смесь фильтровали через Celite® (диатомитовая земля). Растворители фильтрата выпаривали с получением 1-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₇H₁₃N₃O) (ES, m/z): 156 [M+H]⁺.

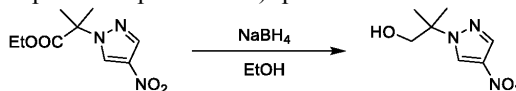
Промежуточное соединение 34: 2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол.

Стадия 1: этил-2-метил-2-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)пропанат



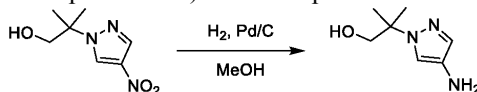
К перемешиваемой смеси 4-нитро-1H-пиразола (3,00 г, 26,5 ммоль) и этил-2-бром-2-метилпропаноата (5,69 г, 29,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли K_2CO_3 (11,00 г, 80,00 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 10 ч. Смесь охлаждали, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле 5-20% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением этил-2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата. LCMS ($C_9H_{13}N_3O_4$) (ES, m/z): 228 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол



К перемешиваемой смеси этил-2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (3,00 г, 13,2 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,999 г, 26,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (2× 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола.

Стадия 3: 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол

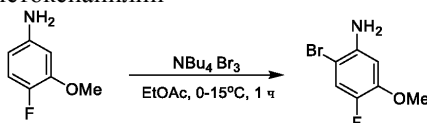


Промежуточное соединение 34

Стадию 3 синтеза промежуточного соединения 34 проводили способом, подобным описанному на стадии 2 синтеза промежуточного соединения 33 с применением 2-метил-2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола в виде исходного вещества с получением 2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ола. LCMS ($C_7H_{13}N_3O$) (ES, m/z): 156 $[M+H]^+$.

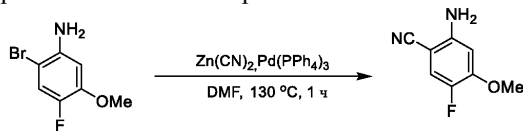
Промежуточное соединение 35: 2-амино-5-фтор-4-метоксибензонитрил.

Стадия 1: 2-бром-4-фтор-5-метоксианилин



Раствор 4-фтор-3-метоксианилина (350,0 г, 2,48 моль) в EtOAc (3,5 л) охлаждали при 0-5°C. К смеси порциями добавляли тетра-н-бутиламония трибромид (14,0 кг, 2,90 моль). Смесь нагревали до 15°C и перемешивали при такой температуре в течение 1 ч. Смесь доводили до значения pH 8 насыщенным водным Na_2CO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои промывали водой (2×1,5 л) и сушили безводным Na_2SO_4 . Твердые вещества удаляли фильтрацией и растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2-бром-4-фтор-5-метоксианилина. LCMS (C_7H_7BrFO) (ES, m/z): 220, 222 $[M+H]^+$.

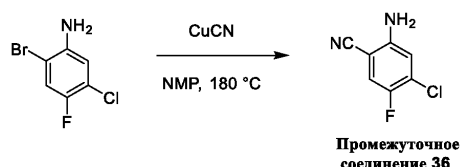
Стадия 2: 2-амино-5-фтор-4-метоксибензонитрил



Промежуточное соединение 35

К раствору 2-бром-4-фтор-5-метоксианилина (300 г, 1,36 моль) в DMF (2,1 л) добавляли $Zn(CN)_2$ (327 г, 2,78 моль) и $Pd(PPh_3)_4$ (90,0 г, 0,0778 моль). Смесь дегазировали в вакууме и продували азотом. Смесь перемешивали и нагревали при 130°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь выливали в ледяную воду (4 л). Смесь экстрагировали EtOAc (3 л, 2 л, 1 л) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 л, 1,5 л). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 2-амино-5-фтор-4-метоксибензонитрила. LCMS ($C_8H_7FN_2O$) (ES, m/z): 167 $[M+H]^+$.

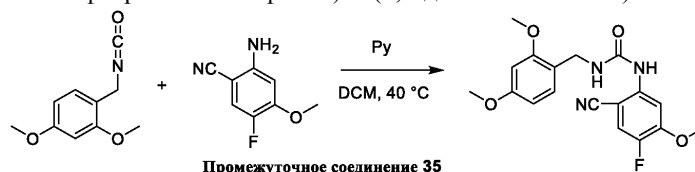
Промежуточное соединение 36: 2-амино-4-хлор-5-фторбензонитрил



В сосуд для микроволнового облучения объемом 20 мл добавляли 2-бром-5-хлор-4-фторанилин (1,00 г, 4,46 ммоль), цианид меди (I) (0,472 г, 4,90 ммоль) и NMP (8 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 180°C под микроволновым облучением в течение 1 ч. Смесь разбавляли в диэтиловом эфире (100 мл) и фильтровали через Celite® (диатомитовая земля). Фильтрат промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением 2-амино-4-хлор-5-фторбензонитрила (LCMS (C₇H₄ClFN₂) (ES, m/z): 171 [M+H]⁺).

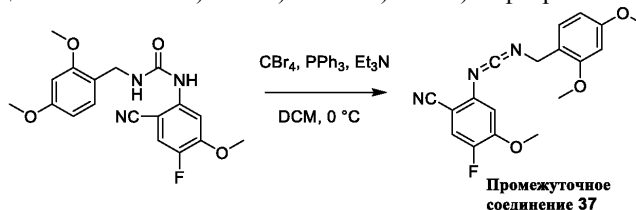
Промежуточное соединение 37: 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил.

Стадия 1: 1-(2-циано-4-фтор-5-метоксифенил)-3-(2,4-диметоксибензил)мочевина



В сосуд объемом 20 мл добавляли 2-амино-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 35) (817 мг, 4,92 ммоль), DCM (6 мл) и пиридин (1 мл). Смесь перемешивали. К смеси добавляли 1-(изоцианатометил)-2,4-диметоксибензол (1425 мг, 7,380 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 40°C в течение 16 ч. Твердые вещества собирали фильтрацией и промывали MeOH (3×3 мл) с получением 1-(2-циано-4-фтор-5-метоксифенил)-3-(2,4-диметоксибензил)мочевины.

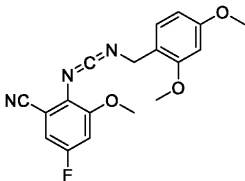
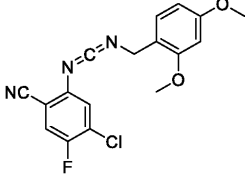
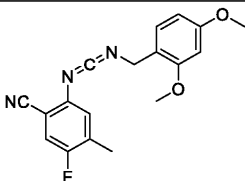
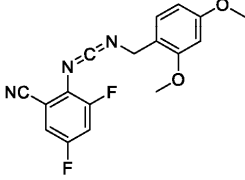
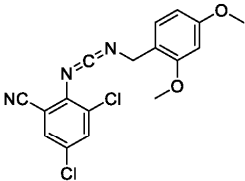
Стадия 2: 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил



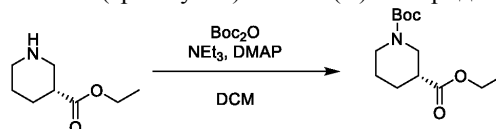
В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 1-(2-циано-4-фтор-5-метоксифенил)-3-(2,4-диметоксибензил)мочевину (1,16 г, 3,22 ммоль), трифенилфосфин (1,69 г, 6,44 ммоль), триэтиламин (1,80 мл, 12,9 ммоль) и DCM (25 мл). Смесь перемешивали и охлаждали при 0°C. К смеси по каплям добавляли раствор тетрабромметана (2,14 г, 6,44 ммоль) в DCM (5 мл). Через 30 мин смесь концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-70% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-5-фтор-4-метоксибензонитрила. LCMS (C₁₈H₁₆FN₃O₃) (ES, m/z) [M+Na]⁺: 364.

Промежуточные соединения в следующей табл. 5 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 37, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ.

Таблица 5

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + Na]^+$
	Название	
38		364
	2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-3-метоксибензонитрил	
39		368
	4-хлор-2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фторбензонитрил	
40		348
	2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-4-метилбензонитрил	
41		352
	2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-3,5-дифторбензонитрил	
42		384
	3,5-дихлор-2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)бензонитрил	

Промежуточное соединение 43: 1-(трет-бутил)-3-этил-(R)-пиперидин-1.3-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 43

Раствор (R)-этилпиперидин-3-карбоксилата (200,0 г, 1270 ммоль), триэтиламина (257,5 г, 2540 ммоль) и DMAP (15,5 г, 130 ммоль) в DCM (2 л) охлаждали при 0°C. К смеси порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (305,4 г, 1400 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

3 ч. Затем органический слой промывали водным насыщенным бикарбонатом натрия (3×1 л). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-(R)-пиперидин-1,3-дикарбоксилата.

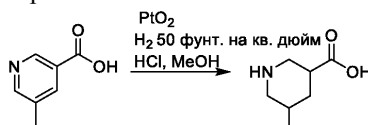
Промежуточное соединение 44 в следующей табл. 6 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 43, из соответствующих исходных веществ.

Таблица 6

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. <i>m/z</i> [M + Na] ⁺
	Название	
44		280
	1-(трет-бутил)-3-метилазепан-1,3-дикарбоксилат	

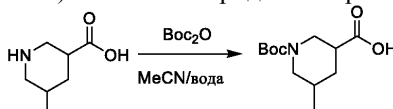
Промежуточное соединение 45: 1-(трет-бутил)-3-метил-5-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Стадия 1: 5-метилпиперидин-3-карбоновая кислота



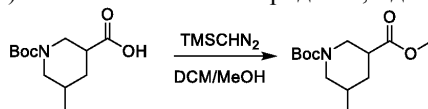
К перемешиваемой смеси 5-метилникотиновой кислоты (10 г, 72,9 ммоль) и концентрированной водной HCl (0,599 мл, 7,29 ммоль) в MeOH (100 мл) при 20°C добавляли оксид платины (IV) (1,67 г, 7,29 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом, затем повышали давление до 50 фунтов на квадратный дюйм водородом. Смесь перемешивали в течение 10 ч. Смесь фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением 5-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты.

Стадия 2: 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-3-карбоновая кислота



К перемешиваемой смеси ди-трет-бутидикарбоната (5,84 мл, 25,1 ммоль) и 5-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (3,00 г, 21,0 ммоль) в MeCN (20 мл) и воде (20 мл) при 20°C добавляли бикарбонат натрия (7,04 г, 84,0 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл), доводили при помощи концентрированной водной HCl до значения pH 5 и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты. LCMS (C₁₂H₂₁NO₄) (ES, *m/z*) [M+H]⁺: 244.

Стадия 3: 1-(трет-бутил)-3-метил-5-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

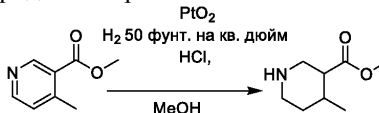


Промежуточное соединение 45

К перемешиваемой смеси 1-(трет-бутоксикарбонил)-5-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (5,00 г, 20,5 ммоль) в DCM (10 мл) и MeOH (10 мл) при 0°C добавляли триметилсилилдидазометан (15,4 мл, 30,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали с получением 1-трет-бутил-3-метил-5-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата. LCMS (C₁₃H₂₃NO₄) (ES, *m/z*) [M+H]⁺: 258.

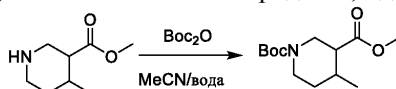
Промежуточное соединение 46: 1-(трет-бутил)-3-метил-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Стадия 1: Метил-4-метилпиперидин-3-карбоксилат



Стадию 1 синтеза промежуточного соединения 46 проводили способом, подобным описанному на стадии 1 синтеза промежуточного соединения 45 из соответствующих исходных веществ с получением метил-4-метилпиперидин-3-карбоксилата. LCMS (C₈H₁₅NO₂) (ES, *m/z*) [M+H]⁺: 158.

Стадия 2: 1-(трет-бутил)-3-метил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

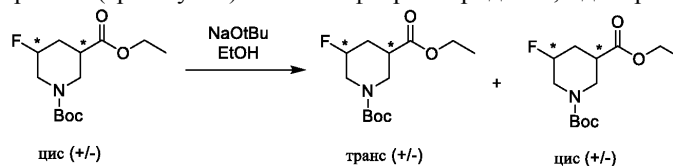


Промежуточное соединение 46

Стадию 2 синтеза промежуточного соединения 46 проводили способом, подобным описанному на

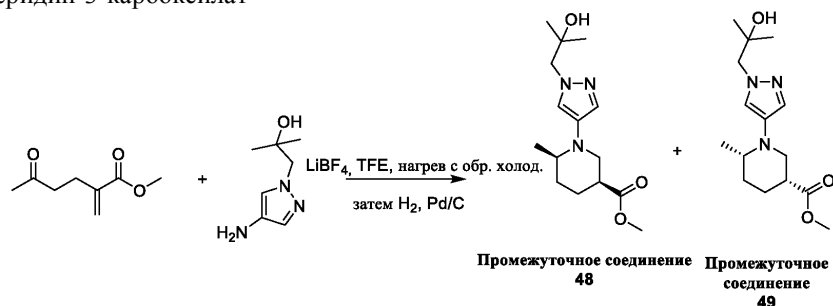
стадии 2 синтеза промежуточного соединения 45 из соответствующих исходных веществ, за исключением того, что неочищенное вещество получали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата.

Промежуточное соединение 47: смесь рац, цис-1-(трет-бутил)-3-этил-5-фторпиперидин-1,3-дикарбоксилата и рац, транс-1-(трет-бутил)-3-этил-5-фторпиперидин-1,3-дикарбоксилата



В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую рац, цис-1-(трет-бутил)-3-этил-5-фторпиперидин-1,3-дикарбоксилат (2,00 г, 7,26 ммоль), добавляли EtOH (73 мл). К смеси по каплям добавляли трет-бутилат натрия (7,26 мл, 14,5 ммоль) (2 М раствор в THF) с перемешиванием. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали приблизительно до 10 мл по объему. К смеси добавляли EtOAc (10 мл). Растворители выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc (60 мл) и промывали водой (3×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители выпаривали с получением смеси рац, цис-1-(трет-бутил)-3-этил-5-фторпиперидин-1,3-дикарбоксилата и рац, транс-1-(трет-бутил)-3-этил-5-фторпиперидин-1,3-дикарбоксилата.

Промежуточное соединение 48 и 49: метил(3S,6R)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат и метил(3R,6S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат



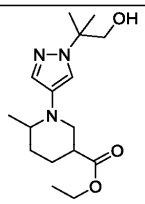
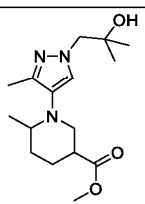
Колбу объемом 100 мл заполняли 1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-олом (4,66 г, 30,0 ммоль), метил-2-метил-5-оксогексаноатом¹ [Bizet, V.; Lefebvre, V.; Baudoux, J.; Lasne, M.; Boulange, A.; Leleu, S.; Franck, X.; Rouden, J. Eur. J. Org. Chem. 2011, 4170] (3,12 г, 20,0 ммоль) и LiBF₄ (1,88 г, 20,0 ммоль). В колбу добавляли TFE (31,2 мл). Колбу оснащали обратным холодильником, у которого было впускное отверстие для азота. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,639 г, 6,00 ммоль). Смесь помещали в атмосфере водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением рацемата с цис-относительной стереохимии. Рацемическую смесь расщепляли методом хиральной SFC (Chiral Technologies AD-H 21×250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в качестве соразтворителя), с получением метил(3S,6R)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 48, первый элюируемый пик) и метил(3R,6S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 49, второй элюируемый пик).

Для промежуточного соединения 48: LCMS (C₁₅H₂₅N₃O₃) (ES, m/z): 296 [M+H]⁺.

Для промежуточного соединения 49: LCMS (C₁₅H₂₅N₃O₃) (ES, m/z): 296 [M+H]⁺.

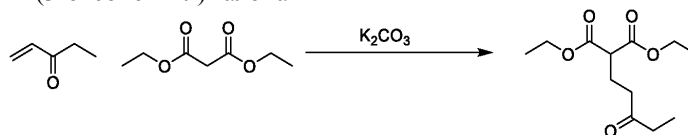
Промежуточные соединения в следующей табл. 7 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 48 и промежуточного соединения 49, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ, за исключением того, что такие соединения выделяли в виде рацемических смесей диастереомеров, которые не были расщеплены методом разделения SFC.

Таблица 7

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
50		310
	этил-1-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат	
51		310
	метил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат	

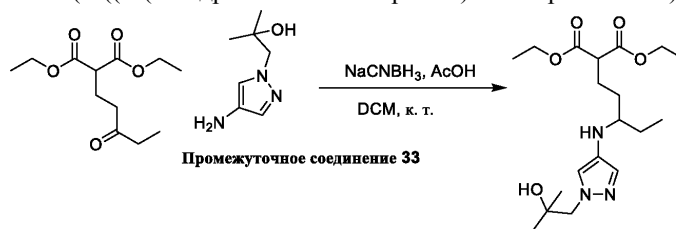
Промежуточное соединение 52: этил-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат.

Стадия 1: диэтил-2-(3-оксопентил)малонат



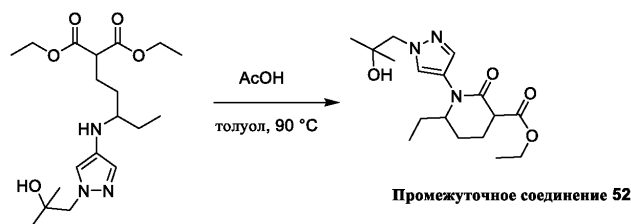
Смесь диэтилмалоната (10,0 г, 62,4 ммоль), пент-1-ен-3-она (5,78 г, 68,7 ммоль) и карбоната калия (0,863 г, 6,24 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в закупоренной пробирке в течение 3 суток. Полученную смесь фильтровали с получением фильтрата, который представляет собой чистый диэтил-2-(3-оксопентил)малонат. LCMS ($C_{12}H_{20}O_5$) (ES, m/z): 245 $[M+H]^+$. Неочищенное вещество использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: рац-диэтил-2-(3-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пентил)малонат



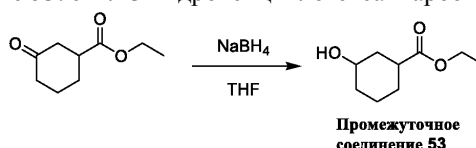
К перемешиваемому раствору 1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 33) (2,00 г, 12,9 ммоль) в DCM (129 мл) добавляли диэтил-2-(3-оксопентил)малонат (6,93 г, 28,4 ммоль) и AcOH (0,077 мл, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси порциями добавляли цианоборгидрид натрия (1,62 г, 25,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре дополнительно 30 мин. Смесь гасили 1 M водной HCl (150 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали DCM еще дважды. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением рац-диэтил-2-(3-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пентил)малоната. LCMS ($C_{19}H_{33}N_3O_5$) (ES, m/z): 384 $[M+H]^+$.

Стадия 3: этил-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилат



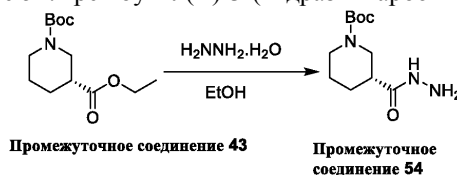
К раствору рац-диэтил-2-(3-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пентил)малоната (1,70 г, 4,43 ммоль) в толуоле (22 мл) добавляли AcOH (0,530 мл, 8,87 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 суток. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением этил-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пирозол-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбоксилата. LCMS ($C_{17}H_{27}N_3O_4$) (ES, m/z): 338 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 53: этил-3-гидроксициклогексанкарбоксилат



К раствору этил-3-оксоциклогексанкарбоксилата (2,00 г, 11,7 ммоль) в THF (20 мл) добавляли раствор борогидрида натрия (0,889 г, 23,5 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. К смеси добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением этил-3-гидроксициклогексанкарбоксилата.

Промежуточное соединение 54: трет-бутил(R)-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат

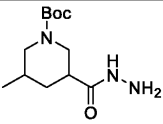
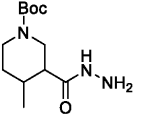
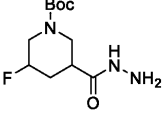
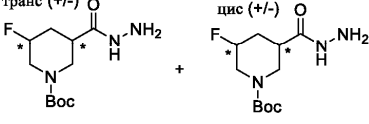
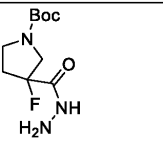
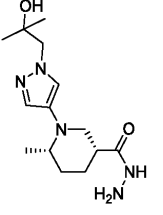


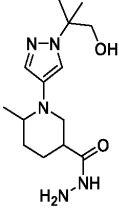
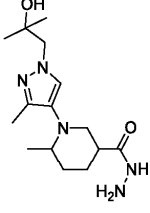
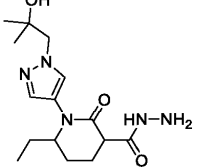
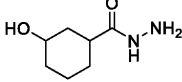
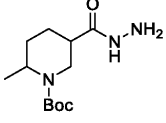
Раствор (R)-1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата (320,0 г, 1243 ммоль) и гидрата гидразина (311,3 г, 6217 ммоль) в EtOH (1,6 л) перемешивали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием DCM с получением трет-бутил(R)-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS ($C_{11}H_{21}N_3O_3$) (ES, m/z): 244 $[M+H]^+$.

Промежуточные соединения в следующей табл. 8 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 54, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ.

Таблица 8

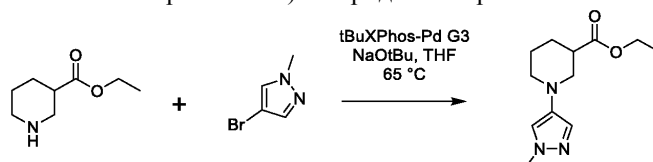
Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
55		258
	трет-бутил-3-(гидразинкарбонил)азепан-1-	

	карбоксилат	
56		258
	<i>tert</i> -бутил-3-(гидразинкарбонил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат	
57		258
	<i>tert</i> -бутил-3-(гидразинкарбонил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат	
58		206 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺
	<i>tert</i> -бутил-3-фтор-5-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат	
59		206 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺
	смесь <i>tert</i> -бутил(3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> и 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-фтор-5-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата и <i>tert</i> -бутил(3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> и 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-фтор-5-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата	
60		248
	<i>tert</i> -бутил-3-фтор-3-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилат	
61		296
	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1 <i>H</i> -пиразол-	

	4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид	
62	 1-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид	296
63	 1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид	310
64	 6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбазид	324
65	 3-гидроксициклогексан-1-карбазид	159
66	 <i>трет</i> -бутил-5-(гидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат	258

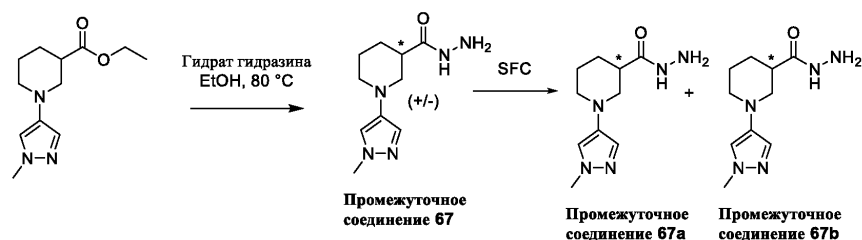
Промежуточное соединение 67: (R)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид.

Стадия 1: этил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбоксилат



Реакционный сосуд объемом 40 мл заполняли этил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбоксилатом (1,00 г, 6,36 ммоль) и THF (15 мл). К смеси добавляли 4-бром-1-метил-1H-пиразол (4,96 мл, 48,0 ммоль), а затем *t*BuXPhos-Pd G3 (2,02 г, 2,54 ммоль) и трет-бутилат натрия (4,61 г, 48,0 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Сосуд закупоривали и нагревали при 65°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (40 мл). Смесь фильтровали через Celite® (диатомитовая земля). Растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM с получением этил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбоксилата. LCMS (C₁₂H₁₉N₃O₂) (ES, m/z): 238 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид



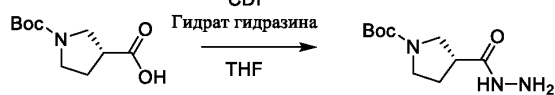
Круглодонную колбу заполняли этил-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбоксилатом (7,72 г, 32,5 ммоль) и EtOH (77 мл). К смеси добавляли гидрат гидразина (31,7 мл, 651 ммоль). Круглодонную колбу оснащали обратным холодильником и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали с получением (R и S)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазида (промежуточное соединение 67). Рацемическую смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (Chiral Technologies AD-H 21×250 мм колонка с 40% (MeOH с 0,25% модификатором DEA) в виде соразтворителя с получением (R или S)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазида как первый элюируемый пик и (S или R)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазида как второй элюируемый пик, что соответствует промежуточному соединению 67a и промежуточному соединению 67b, соответственно. LCMS (C₁₀H₁₇N₃O) (ES, m/z): 224 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 68 в следующей табл. 9 получали способом, подобным описанному для промежуточного соединения 67, за исключением того, что не проводили SFC разделения. Таким образом, соединение выделяли в виде смеси изомеров.

Таблица 9

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
68	<p>1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид</p>	296

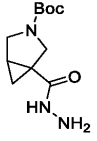
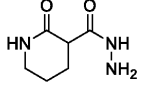
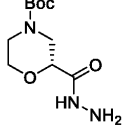
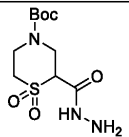
Промежуточное соединение 69: трет-бутил(R)-3-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилат
CDI



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (2,00 г, 9,29 ммоль) и THF (18,6 мл). К смеси добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (1,96 г, 12,1 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям переносили в перемешивающуюся смесь гидрата гидразина (0,447 г, 13,9 ммоль) в THF (10 мл) в течение 25 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2× 60 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтра выпаривали с получением (R)-трет-бутил-3-(гидразинкарбонил)пирролидин-1-карбоксилата. LCMS (C₁₀H₁₉N₃O₃) (ES, m/z): 230 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения в следующей табл. 9А получали способом, подобным описанному для получения промежуточного соединения 60.

Таблица 9А

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд.
	Название	m/z $[M + H]^+$
70		186 $[M+H-C_4H_8]^+$
	трет-бутил-1-(гидразинкарбонил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат	
71		158
	2-оксопиперидин-3-карбазид	
72		268 $[M+Na]^+$
	(R)-трет-бутил-2-(гидразинкарбонил)морфолин-4-карбоксилат	
73		316 $[M+Na]^+$
	трет-бутил-2-(гидразинкарбонил)тиоморфолин-4-карбоксилата 1,1-диоксид	

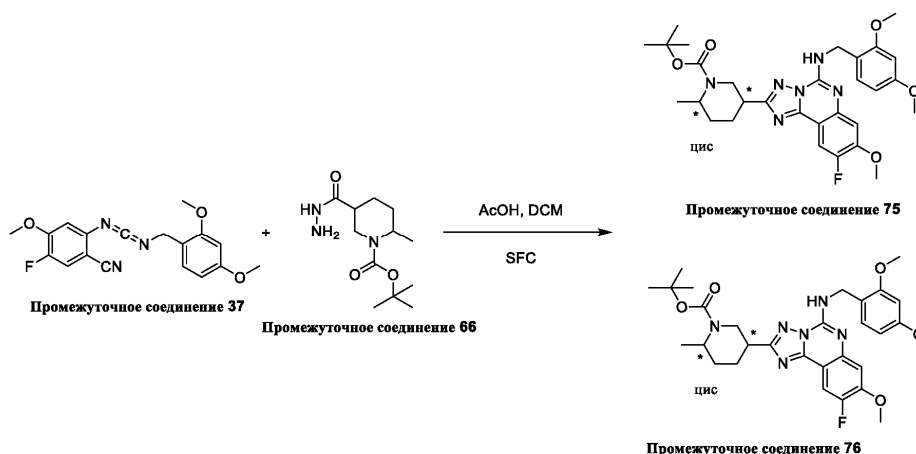
Промежуточное соединение 74: бензил-3-фтор-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 74

К перемешиваемому раствору гидрата гидразина (0,155 мл, 7,11 ммоль), 1-((бензилокси)карбонил)-3-фторпиперидин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 7,11 ммоль) и DIPEA (5,02 мл, 28,4 ммоль) в DCM (70 мл) по каплям добавляли трипропилфосфониевый ангидрид (50% объем/объем раствор в EtOAc, 6,38 мл, 14,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Рацемическую смесь гасили добавлением насыщенного водного бикарбоната натрия. Смесь перемешивали в течение 5 мин, органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением бензил-3-фтор-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS ($C_{14}H_{18}FN_3O_3$) (ES, m/z): 296 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 75 и промежуточное соединение 76: трет-бутил(2R,5S или 2S,5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил (2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат



Раствор рац, цис-трет-бутил-5-(гидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 66) (5,00 г, 19,4 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли AcOH (0,556 мл, 9,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. К смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)амино)метил)амино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (6,63 г, 19,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 60 ч. Смесь фильтровали, фильтрат загружали сразу в колонку с силикагелем и очищали 0-100% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением рацемического трет-бутил(2R,5S и 2S,5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата. Рацемическую смесь расщепляли методом хиральной SFC (Chiral Technologies AD-H 50×250 мм колонка с 35% EtOH в качестве сорбента) с получением трет-бутил(2R,5S или 2S,5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 75, первый элюируемый пик) и трет-бутил(2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 76, второй элюируемый пик).

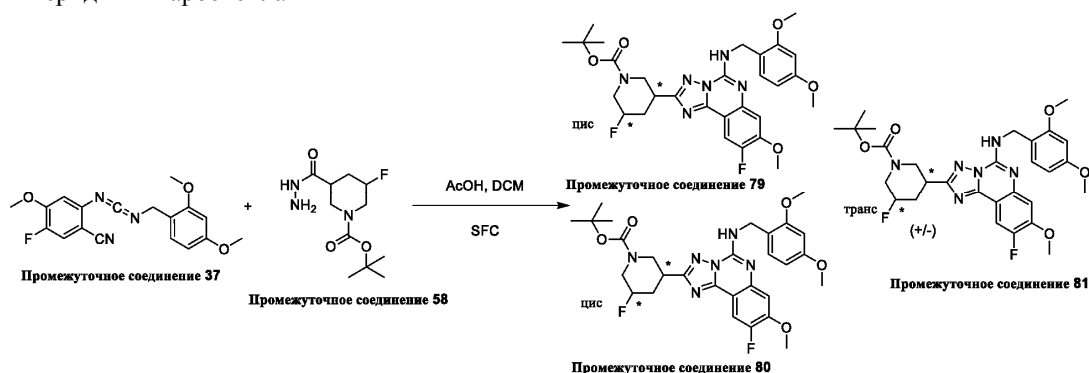
Промежуточные соединения в следующей табл. 10 получали способом, подобным для промежуточного соединения 75 и промежуточного соединения 76, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ.

Таблица 10

Промежуточное соединение	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
77		Пик 1; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 50% (IPA с	565
	<i>трет</i> -бутил(1R,5R или 1S,5S)-1-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат	модификатором 0,2% DIPA) в виде сорбителя	
78		Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 50% (IPA с	565
	<i>трет</i> -бутил(1S,5S или 1R,5R)-1-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-карбоксилат	модификатором 0,2% DIPA) в виде сорбителя	

Промежуточные соединения 79-81: трет-бутил(3S,5R или 3R,5S)-3-(5-((2,4-

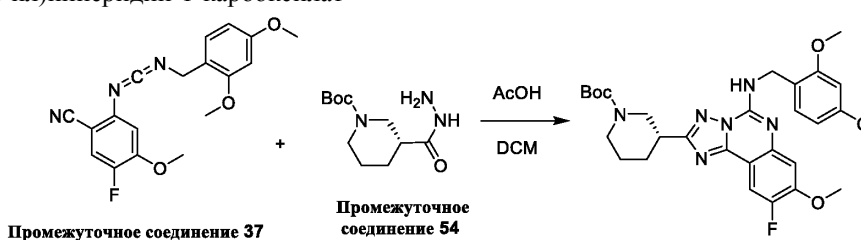
диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил(3R,5S или 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил(3R,5R и 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилат



Промежуточные соединения 79-81 получали из промежуточного соединения 37 и промежуточного соединения 58 способом, подобным используемому способу для получения промежуточного соединения 75 и промежуточного соединения 76. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением трет-бутил(3S,5R и 3R,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (первый элюируемый пик, смесь промежуточного соединения 79 и промежуточного соединения 80) и трет-бутил(3R,5R и 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (второй элюируемый пик, промежуточное соединение 81). Для промежуточного соединения 81: LCMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$) (ES, m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Смесь промежуточного соединения 79 и промежуточного соединения 80 расщепляли методом хиральной SFC (Chiral Technologies AD-H 50×250 мм колонка с 35% MeOH в качестве соразтворителя) с получением трет-бутил(3S,5R или 3R,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 79, первый элюируемый пик) и трет-бутил(3R,5S или 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 80, второй элюируемый пик). Для промежуточного соединения 79: LCMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$) (ES, m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Для промежуточного соединения 80: LCMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_5$) (ES, m/z): 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

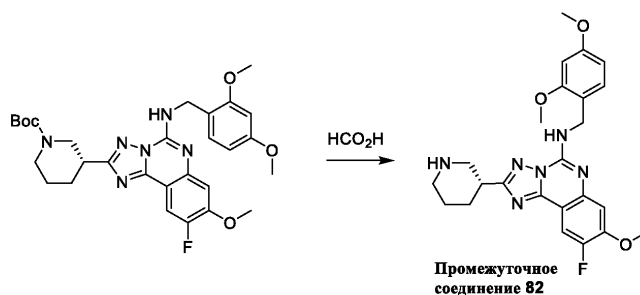
Промежуточное соединение 82: (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: (R)-трет-бутил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



В сосуд объемом 40 мл добавляли (R)-трет-бутил-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 54) (596 мг, 2,45 ммоль), DCM (7 мл) и AcOH (0,070 мл, 1,2 ммоль). К смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (836 мг, 2,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Раствор загружали в колонку с силикагелем и очищали 0-80% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением (R)-трет-бутил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата, LCMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FN}_6\text{O}_5$) (ES, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 567.

Стадия 2: (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин

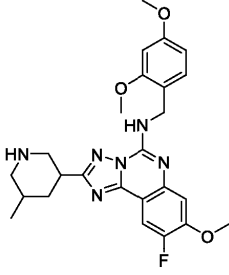
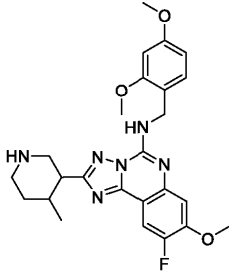
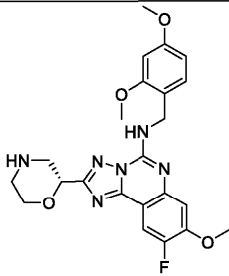
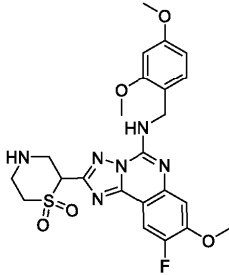


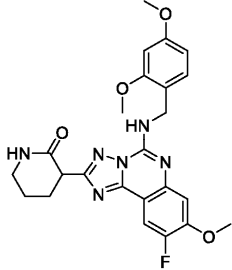
В сосуд объемом 20 мл добавляли (R)-трет-бутил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,40 г, 2,47 ммоль) и муравьиную кислоту (4 мл). Раствор перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали 2 М водным карбонатом калия (75 мл). Смесь экстрагировали дополнительным количеством DCM (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 82). LCMS ($C_{24}H_{27}FN_6O_3$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 467.

Промежуточные соединения в следующей табл. 11 синтезировали способом, подобным используемому для получения промежуточного соединения 82, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ. Для синтеза промежуточного соединения 89 стадия снятия защитных групп в муравьиной кислоте (стадия 2) не была необходимой.

Таблица 11

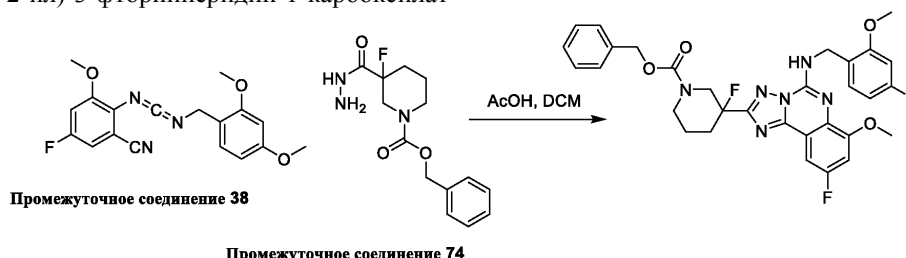
Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
83		481
	2-(азепан-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
84		481
	2-(азепан-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

85	 <p data-bbox="517 481 1104 589"><i>N</i>-(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-(5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	481
86	 <p data-bbox="517 891 1104 999"><i>N</i>-(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-(4-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	481
87	 <p data-bbox="517 1301 1104 1373"><i>(R)</i>-<i>N</i>-(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-(морфолин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	469
88	 <p data-bbox="517 1675 1104 1709">2-(5-((2,4-диметоксibenзил)амино)-9-фтор-8-метокси-</p>	517

	[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид	
89		481
	3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-2-он	

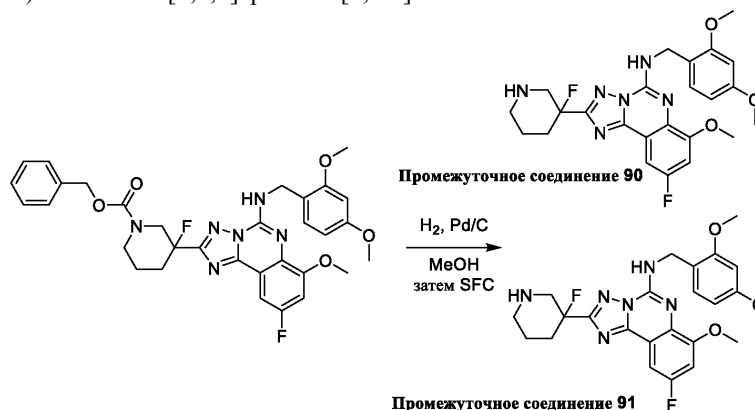
Промежуточное соединение 90 и промежуточное соединение 91: (S или R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R или S)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: рац-бензил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору рац-бензил-3-фтор-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 74) (1,73 г, 5,86 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли AcOH (0,201 мл, 3,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-3-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 38) (2,00 г, 5,86 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 40°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM (100 мл), а затем промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с EtOAc в изогексане в качестве элюента с получением рац-бензил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата. LCMS (C₃₂H₃₂F₂N₆O₅) (ES, m/z): 619 [M+H]⁺.

Стадия 2: (S или R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R или S)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



Круглодонную колбу объемом 200 мл заполняли рац-бензил-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-карбоксилатом (2,00 г, 3,23 ммоль), 10% Pd/C (800 мг, 3,23 ммоль) и MeOH (50 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite® (диатомитовая земля) и растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-8% MeOH в DCM (с 0,2% NH₄OH) в

качестве элюента с получением рацемической смеси, которую расщепляли методом хирального SFC разделения (Chiral Technologies, IC 20×250 мм колонка с 50% (EtOH с модификатором 0,2% DEA) в качестве соразтворителя) с получением (*S* или *R*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амина (первый элюируемый пик, промежуточное соединение 90) и (*R* или *S*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амина (второй элюируемый пик, промежуточное соединение 91). Для промежуточного соединения 90: LCMS (C₂₄H₂₆F₂N₆O₃) (ES, *m/z*): 485 [M+H]⁺. Для промежуточного соединения 91: LCMS (C₂₄H₂₆F₂N₆O₃) (ES, *m/z*): 485 [M+H]⁺.

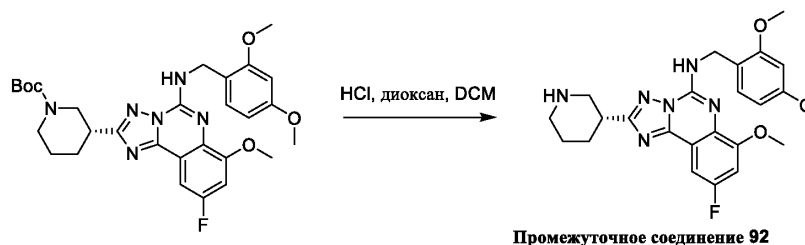
Промежуточное соединение 92: (*R*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-7-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: трет-бутил(*R*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил(*R*)-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 54) (1,52 г, 6,25 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли AcOH (0,201 мл, 3,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К такой смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-3-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 38) (2,00 г, 5,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным MgSO₄, твердые вещества удаляли фильтрацией и растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с EtOAc в изогексане в качестве элюента с получением трет-бутил(*R*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (C₂₉H₃₅FN₆O₅) (ES, *m/z*): 567 [M+H]⁺.

Стадия 2: (*R*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-7-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амин



К раствору трет-бутил(*R*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,12 г, 3,74 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл, 40,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-8% MeOH в DCM (с 0,2% NH₄OH) в качестве элюента с получением (*R*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-7-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амина (промежуточное соединение 92). LCMS (C₂₄H₂₇FN₆O₃) (ES, *m/z*): 467 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения в следующей табл. 12 получали способом, подобным используемому для получения промежуточного соединения 92, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ.

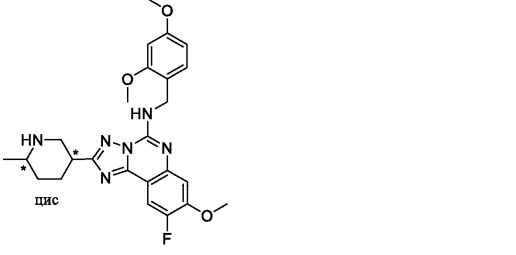
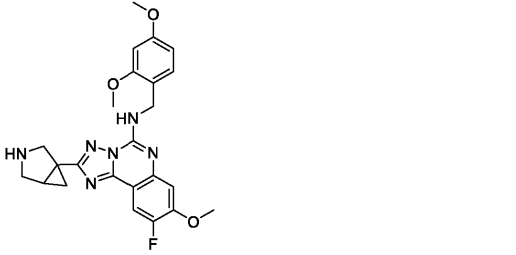
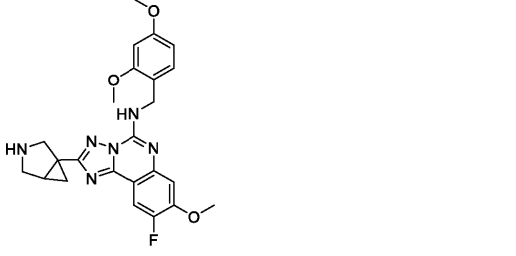
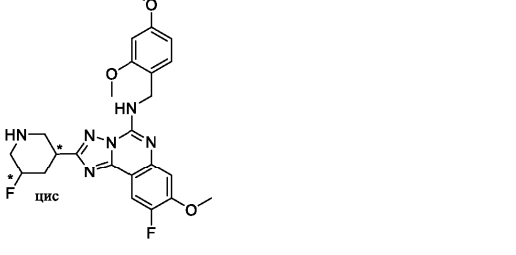
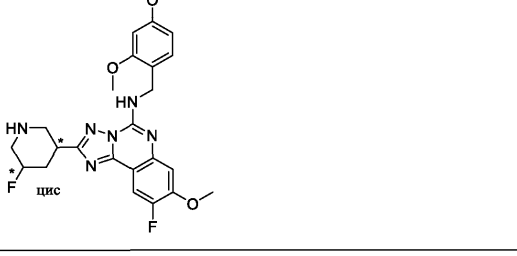
Таблица 12

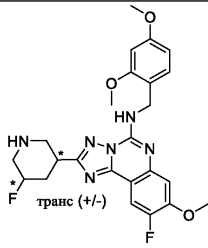
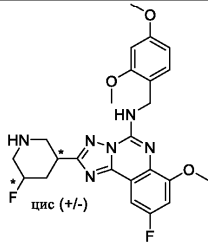
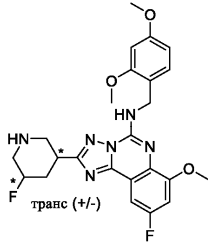
Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
93		453
	<i>(R)</i> - <i>N</i> -(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-(пирролидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
94		471
	<i>N</i> -(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-2-(3-фторпирролидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

Промежуточные соединения в следующей табл. 12А получали способом, подобным используемому на стадии 2 получения промежуточного соединения 92, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ.

Таблица 12А

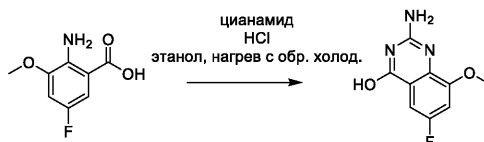
Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
95		481
	<i>N</i> -(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

96	 <p data-bbox="544 461 1062 562"><i>N</i>-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3<i>S</i>,6<i>R</i> или 3<i>R</i>,6<i>S</i>)-6-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	481
97	 <p data-bbox="544 846 1062 947">2-((1<i>R</i>,5<i>R</i> или 1<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-азабификло[3,1,0]гексан-1-ил)-<i>N</i>-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	465
98	 <p data-bbox="544 1234 1062 1335">2-((1<i>S</i>,5<i>S</i> или 1<i>R</i>,5<i>R</i>)-3-азабификло[3,1,0]гексан-1-ил)-<i>N</i>-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	465
99	 <p data-bbox="544 1621 1062 1722"><i>N</i>-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	485
100		485

	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
101	 транс (+/-)	485
	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> и 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
102	 цис (+/-)	485
	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> и 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
103	 транс (+/-)	485
	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> и 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

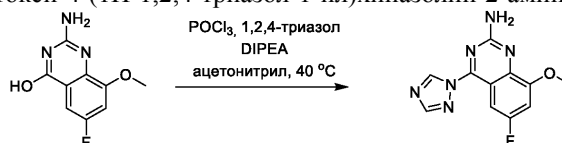
Промежуточное соединение 104: рац-*N*'-2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1*H*-пирозол-4-ил)пиперидин-3-карбазид.

Стадия 1: 2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ол



К перемешиваемой смеси 2-амино-5-фтор-3-метоксибензойной кислоты (278 мг, 1,50 ммоль) в EtOH (1,5 мл) добавляли цианамид (158 мг, 3,75 ммоль) и хлористоводородную кислоту (325 мкл, 1,95 ммоль) (6 М, водн.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали. Осадок собирали фильтрацией и сушили под высоким вакуумом с получением 2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ола. LCMS ($C_9H_8FN_3O_2$) (ES, m/z): 210 [M+H]⁺.

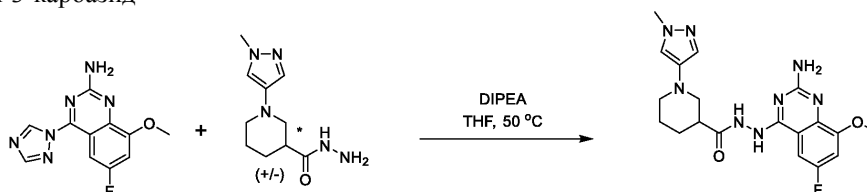
Стадия 2: 6-фтор-8-метокси-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)хиназолин-2-амин



POCl₃ (295 мкл, 3,16 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 мин к перемешиваемой смеси 1,2,4-триазола (524 мг, 7,59 ммоль), 2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ола (264,7 мг, 1,265 ммоль) и DIPEA (553 мкл, 3,16 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали и

нагревали при 40°C в течение 3 ч, а затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали через Celite® (диатомитовая земля), промывали ацетонитрилом и диэтиловым эфиром с получением 6-фтор-8-метокси-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)хиназолин-2-амин. LCMS (C₁₁H₉FN₆O) (ES, m/z): 261 [M+H]⁺.

Стадия 3: рац-N[']-(2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид



Промежуточное соединение 67

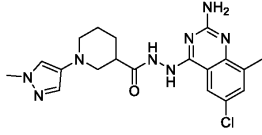
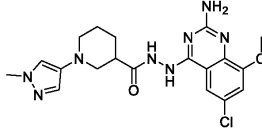
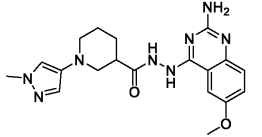
Промежуточное соединение 104

Реакционный сосуд объемом 20 мл заполняли 6-фтор-8-метокси-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)хиназолин-2-амином (41,1 мг, 0,158 ммоль), (R и S)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазидом (промежуточное соединение 67) (38,8 мг, 0,174 ммоль), THF (1 мл) и DIPEA (138 мкл, 0,790 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением рац-N[']-(2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид. LCMS (C₁₉H₂₃FN₈O₂) (ES, m/z): 415 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения в следующей табл. 13 получали из соответствующих исходных веществ способом, подобным для промежуточного соединения 104, за исключением того, что использовали энантимерно чистый гидразид, промежуточное соединение 67b.

Таблица 13

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
105		403
	(R или S)-N ['] -(2-амино-6,7-дифторхинозаолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
106		385
	(R или S)-N ['] -(2-амино-6-фторхинозаолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
107		403
	(R или S)-N ['] -(2-амино-6,8-дифторхинозаолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
108		403
	(R или S)-N ['] -(2-амино-5,6-дифторхинозаолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
109		401
	(R или S)-N ['] -(2-амино-6-хлорхинозаолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	

110		415
	(R или S)-N'-(2-амино-6-хлор-8-метилхиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
111		431
	(R или S)-N'-(2-амино-6-хлор-8-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
112		397
	(R или S)-N'-(2-амино-6-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	

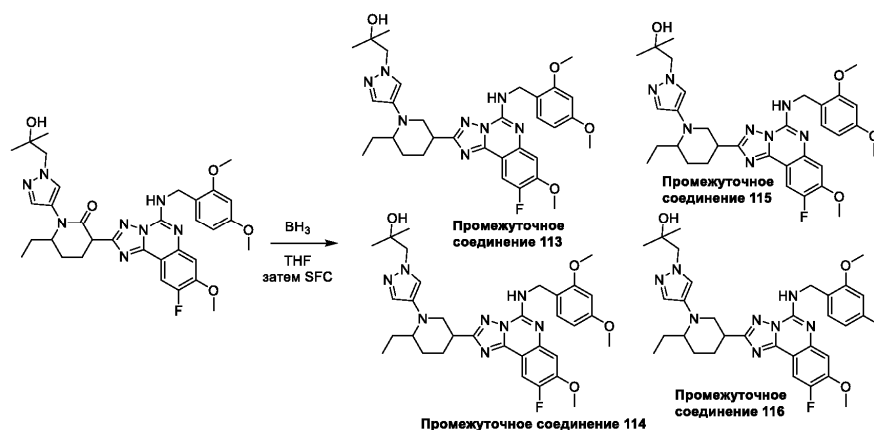
Промежуточные соединения 113-116: 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он



К раствору 6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-оксопиперидин-3-карбазида (промежуточное соединение 64) (270 мг, 0,835 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли AcOH (0,024 мл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К такой смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (285 мг, 0,835 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Смесь фильтровали и фильтрат очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% 3:1 EtOAc:EtOH в гексанах в качестве элюента с получением 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-2-она. LCMS ($C_{33}H_{39}FN_8O_5$) (ES, m/z): 647 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



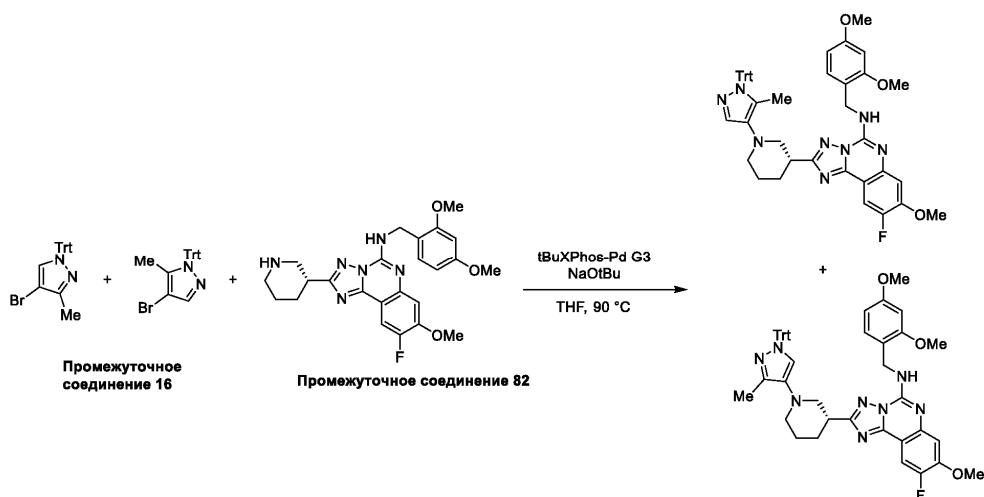
К раствору 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-6-этил-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-она (320 мг, 0,495 ммоль) в THF (4,9 мл) добавляли боран в THF (1,0 M, 2,47 мл, 2,47 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Рацемическую смесь гасили MeOH, а затем растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода (с 0,1% TFA) в качестве элюента) с получением двух рацемических смесей соответствующих диастереомеров. Каждый рацемат расщепляли методом хиральной SFC.

Первый элюируемый рацемат расщепляли методом хирального SFC расщепления (Chiral Technologies, AS-H, 21×250 мм колонка с 50% (IPA + 0,2% DIPA) в виде соразворителя) с получением 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (первый элюируемый пик) и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (второй элюируемый), что соответствует промежуточному соединению 113 и промежуточному соединению 114, соответственно. Для промежуточного соединения 113: LCMS ($C_{33}H_{41}FN_8O_4$) (ES, m/z): 634 [M+H]⁺. Для промежуточного соединения 114: LCMS ($C_{33}H_{41}FN_8O_4$) (ES, m/z): 634 [M+H]⁺.

Второй элюируемый рацемат расщепляли методом хирального SFC расщепления (AS-H, 21 ×250 мм колонка с 50% (IPA + 0,2% DIPA) в виде соразворителя) с получением 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (первый элюируемый пик) и 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (второй элюируемый пик), что соответствует промежуточному соединению 115 и промежуточному соединению 116, соответственно. Для промежуточного соединения 115: LCMS ($C_{33}H_{41}FN_8O_4$) (ES, m/z): 634 [M+H]⁺. Для промежуточного соединения 116: LCMS ($C_{33}H_{41}FN_8O_4$) (ES, m/z): 634 [M+H]⁺.

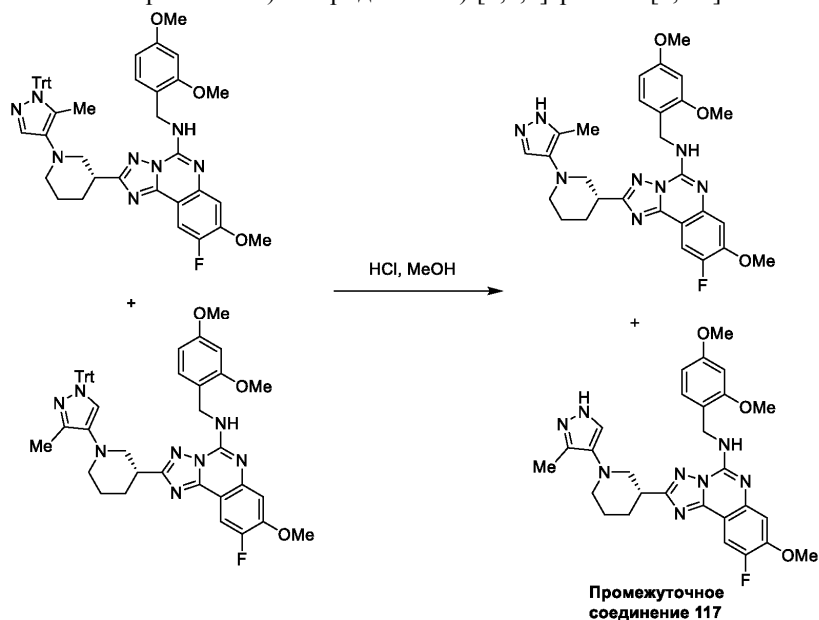
Промежуточное соединение 117: смесь (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: смесь (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-третил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-третил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



Сосуд объемом 20 мл заполняли (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амином (промежуточное соединение 82) (500 мг, 1,07 ммоль) и THF (6,7 мл). К смеси добавляли смесь 4-бром-5-метил-1-тритил-1H-пиразола и 4-бром-3-метил-1-тритил-1H-пиразола (промежуточное соединение 16) (865 мг, 2,14 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (412 мг, 4,29 ммоль) и трет-бутилат натрия (412 мг, 4,29 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли Celite® (диатомитовая земля) и насыщенный водный NH₄Cl. Смесь перемешивали энергично в течение 5 мин. Смесь фильтровали через Celite® (диатомитовая земля), над которым находится безводный MgSO₄, и промывали DCM. Растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-20% MeOH в DCM с получением смеси (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина. LCMS (C₄₇H₄₅FN₈O₃) (ES, m/z): 789 [M+H]⁺.

Стадия 2: смесь (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина



К перемешиваемому раствору смеси (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-тритил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина (565 мг, 0,716 ммоль) в MeOH (7,2 мл) добавляли 4 M раствор HCl в диоксане (1,79 мл, 7,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители выпаривали и остаток растворяли в DCM (50 мл). К смеси добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл). Двухфазную смесь разделяли и водный слой экстрагировали дополнительным количеством DCM (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, филь-

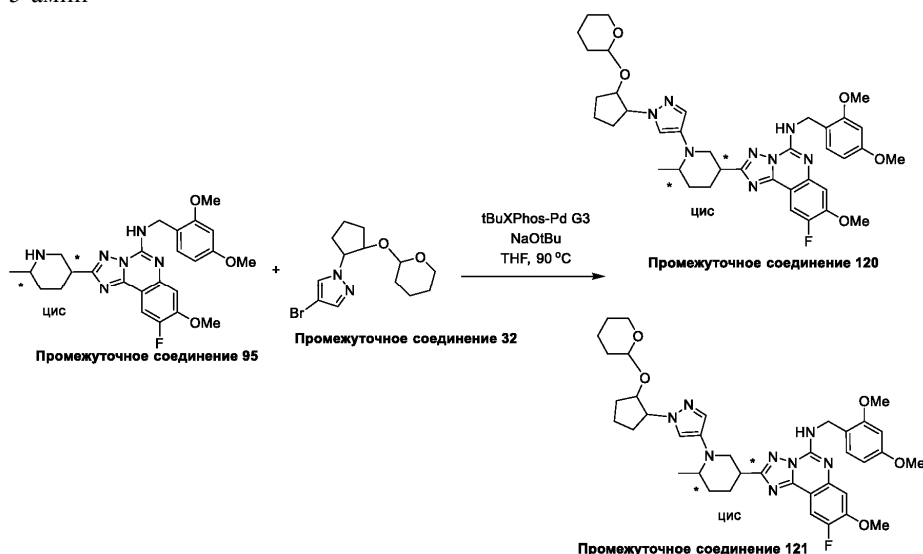
тровали, а растворители фильтрата выпаривали с получением смеси (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин. LCMS ($C_{28}H_{31}FN_8O_3$) (ES, m/z): 547 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения в следующей табл. 14 получали способом, подобным используемому способу для получения промежуточного соединения 117, из соответствующих исходных веществ.

Таблица 14

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
118		533
	(R)-2-(1-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
119		583
	(R)-2-(1-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

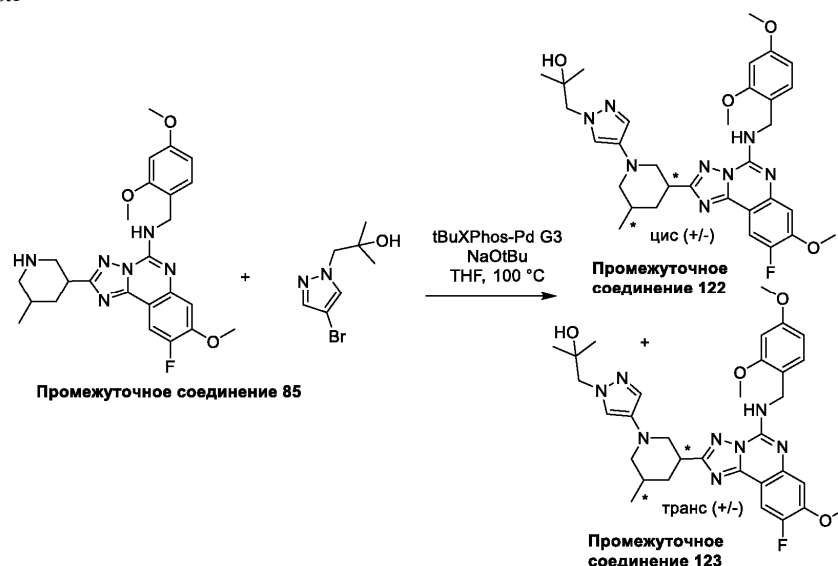
Промежуточное соединение 120 и промежуточное соединение 121: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S, 6R)-6-метил-1-(1-((1R,2R или 1S,2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R, 6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-((1S,2S или 1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К реакционному сосуду, содержащему раствор N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное

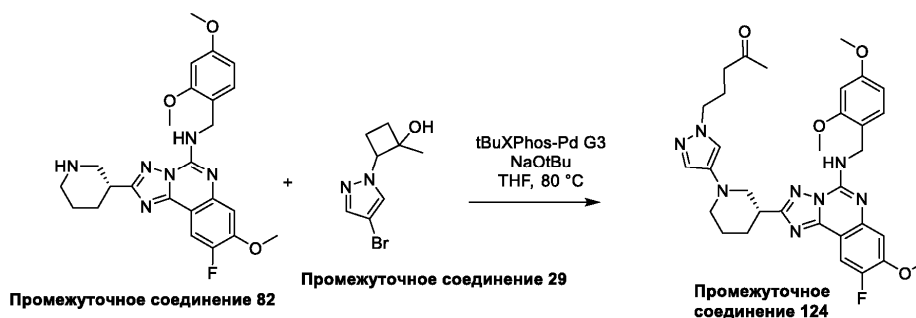
соединение 95) (150 мг, 0,312 ммоль) в THF (4 мл), добавляли 4-бром-1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразол (промежуточное соединение 32) (177 мг, 0,562 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (124 мг, 0,156 ммоль) и трет-бутилат натрия (105 мг, 1,09 ммоль). Смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. К смеси добавляли дополнительное количество 4-бром-1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразола (промежуточное соединение 32) (88,5 мг, 0,281 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (62 мг, 0,078 ммоль) и трет-бутилата натрия (52,5 мг, 0,547 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь получали методом препаративной TLC на силикагеле с 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением смеси изомеров. Смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (ID 21×250 мм колонка с 50% (MeOH с ACN 1:1 +0,2% DIPA) в виде соразвителя) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-((1R,2R или 1S,2S)-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (первый элюируемый пик, промежуточное соединение 120) и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S, 6R)-6-метил-1-(1-((1S,2S или 1R,2R)-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1Н-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (четвертый элюируемый пик, промежуточное соединение 121), что соответствует промежуточному соединению 120 и промежуточному соединению 121, соответственно. (Примечание: пики 2 и 3 характеризуются неполной сепарацией). Для промежуточного соединения 120: LCMS (C₃₈H₄₇FN₈O₅) (ES, m/z): 715 [M+H]⁺. Для промежуточного соединения 121: LCMS (C₃₈H₄₇FN₈O₅) (ES, m/z): 715 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 122 и промежуточное соединение 123: 1-(4-((3R,5S и 3R,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3R,5R и 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К перемешиваемой смеси трет-бутилата натрия (300 мг, 3,12 ммоль), 1-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 4) (274 мг, 1,25 ммоль) и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 85) (300 мг, 0,624 ммоль) в THF (2 мл) добавляли tBuXPhos-Pd G3 (149 мг, 0,187 ммоль) в атмосфере азота в перчаточной камере. Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 14 ч. Смесь получали методом препаративной TLC на силикагеле с 10% MeOH в DCM в качестве элюента с получением двух диастереомеров: 1-(4-((3R,5S и 3R,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-((3R,5R и 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола, что соответствует промежуточному соединению 122 и промежуточному соединению 123, соответственно. Для промежуточного соединения 122, LCMS (C₃₂H₃₉FN₈O₄) (ES, m/z): 619 [M+H]⁺. Для промежуточного соединения 123, LCMS (C₃₂H₃₉FN₈O₄) (ES, m/z): 619 [M+H]⁺.

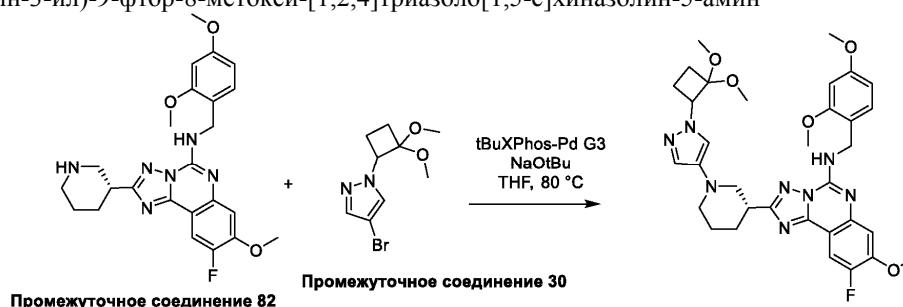
Промежуточное соединение 124: (R)-5-(4-(3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пентан-2-он



К перемешиваемой смеси трет-бутилата натрия (66,5 мг, 0,692 ммоль), (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 82) (89,0 мг, 0,190 ммоль), 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутанола (промежуточное соединение 29) (40,0 мг, 0,173 ммоль) в THF (2 мл) добавляли tBuXPhos-Pd G3 (41,3 мг, 0,0520 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с EtOAc в качестве элюента с получением продукта с раскрытым циклом (R)-5-(4-(3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-она. LCMS (C₃₂H₃₇FN₈O₄) (ES, m/z): 617 [M+H]⁺.

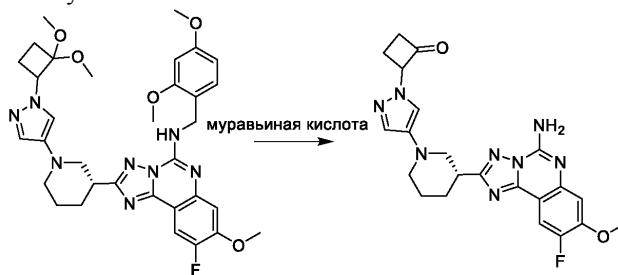
Промежуточное соединение 125: 2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-он.

Стадия 1: N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3R)-1-(1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К перемешиваемой смеси трет-бутилата натрия (177 мг, 1,84 ммоль), (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 82) (236 мг, 0,506 ммоль), 4-бром-1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразола (промежуточное соединение 30) (120 мг, 0,460 ммоль) в THF (4 мл) добавляли tBuXPhos-Pd G3 (110 мг, 0,138 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (10 мл), а затем промывали водой (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3R)-1-(1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин. LCMS (C₃₃H₃₉FN₈O₅) (ES, m/z): 647 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклобутан-1-он



Смесь N-(2,4-диметоксибензил)-2-((3R)-1-(1-(2,2-диметоксициклобутил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (130 мг, 0,201 ммоль) и муравьиной кислоты (2 мл) перемешивали и нагревали при 40°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали и доводили до значения pH=8 насыщенным водным бикарбонатом натрия. Смесь экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители

фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с EtOAc в качестве элюента с получением 2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутан-1-она. LCMS ($C_{22}H_{23}FN_8O_2$) (ES, m/z): 451 [M+H]⁺.

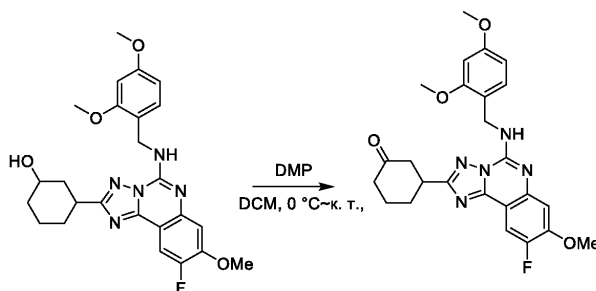
Промежуточное соединение 126 и промежуточное соединение 127: рац-(1R или 1S,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол и рац-(1S или 1R,3S или 3R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол.

Стадия 1: 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексан-1-ол



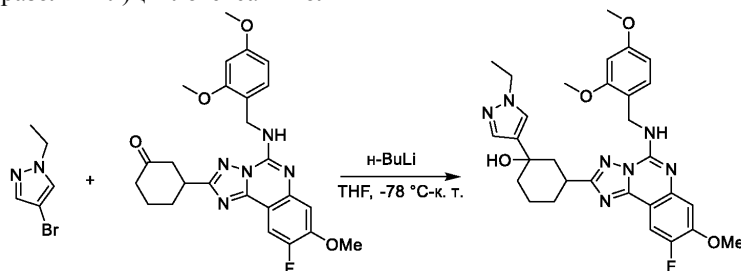
К перемешиваемой смеси 3-гидроксициклогексанкарбазида (промежуточное соединение 65) (0,556 г, 3,52 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли AcOH (0,084 мл, 1,5 ммоль). К раствору добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (1,00 г, 2,93 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 35°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексанола. LCMS ($C_{25}H_{28}FN_5O_4$) (ES, m/z) [M+H]⁺: 482.

Стадия 2: 3-(5-((2,4-Диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексан-1-он



К перемешиваемому раствору 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексанола (780 мг, 1,62 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (1,37 г, 3,24 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (5 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире с получением 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексанона. LCMS ($C_{25}H_{26}FN_5O_4$) (ES, m/z) [M+H]⁺: 480.

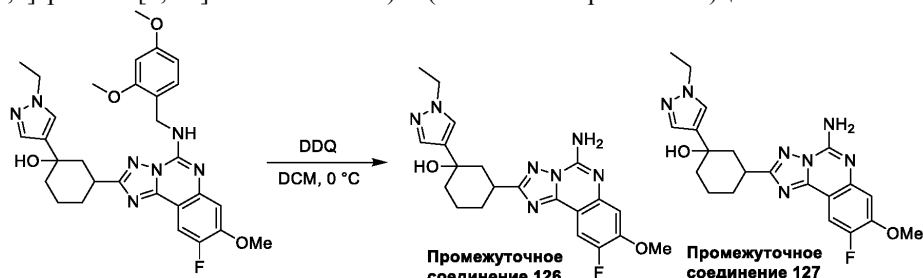
Стадия 3: 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол



К перемешиваемому раствору 4-бром-1-этил-1Н-пиразола (621 мг, 3,55 ммоль) в THF (3 мл) добавляли н-бутиллитий (1,42 мл, 3,55 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. К смеси добавляли раствор 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)циклогексанона (340 мг, 0,709 ммоль) в THF (3 мл) при -78°C и смесь перемешивали при такой температуре в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (5

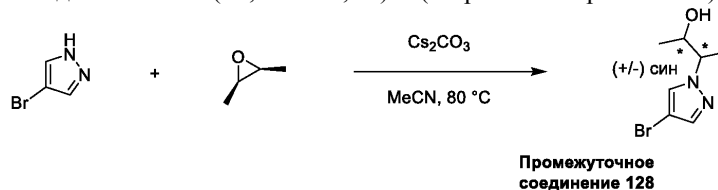
мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол. LCMS (C₃₀H₃₄FN₇O₄ (ES, m/z) [M+H]⁺: 576.

Стадия 4: рац-(1R или 1S,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол и рац-(1S или 1R,3S или 3R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол



К раствору 3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексанола (180 мг, 0,313 ммоль) в DCM (4 мл) и воде (2 мл) порциями добавляли DDQ (106 мг, 0,469 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали Na₂SO₃ (2 М водный раствор, 5 мл) и солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (Waters XBridge C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода (с 10 mM модификатором NH₄HCO₃) в качестве элюента) с получением двух диастереомеров рац-(1R или 1S,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола и рац-(1S или 1R,3S или 3R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола, что соответствует промежуточному соединению 126 и промежуточному соединению 127, соответственно. Для промежуточного соединения 126: LCMS (C₂₁H₂₄FN₇O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 426. Для промежуточного соединения 127: LCMS (C₂₁H₂₄FN₇O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 426.

Промежуточное соединение 128: (2S,3S и 2R,3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол



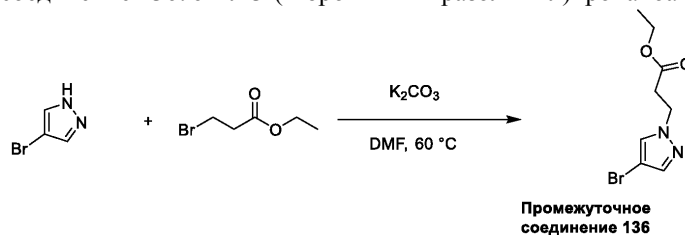
К смеси 4-бром-1H-пиразола (2,00 г, 13,6 ммоль) и карбоната цезия (13,3 г, 40,8 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли цис-2,3-диметилоксиран (2,38 мл, 27,2 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали, остаток разбавляли DCM и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением (2S,3S и 2R,3R)-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола. LCMS (C₇H₁₁BrN₂O) (ES, m/z) [M+H]⁺: 219,221.

Промежуточные соединения в следующей табл. 15 получали из соответствующих исходных веществ способом, подобным для промежуточного соединения 128.

Таблица 15

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
129		219, 221
	<i>рацемический, анти-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</i>	
130		233, 235
	<i>рацемический, син-3-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</i>	
131		233, 235
	<i>рацемический-син-3-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</i>	
132		186
	<i>рацемический-син-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</i>	
133		202
	<i>рац-2-метил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-1,2-диол</i>	
134		200
	<i>2-метил-1-(5-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол</i>	
135		200
	<i>2-метил-1-(3-метил-4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол</i>	

Промежуточное соединение 136: этил-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пропаноат



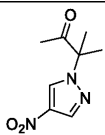
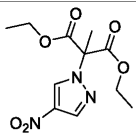
К перемешиваемой смеси 4-бром-1H-пиразола (0,500 г, 3,40 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли

K_2CO_3 (1,18 г, 8,50 ммоль) и этил-3-бромпроаноат (0,924 г, 5,10 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 8 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл), фильтровали, а фильтрат экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 3-25% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением этил-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)проаноата. LCMS ($C_8H_{11}BrN_2O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 247, 249.

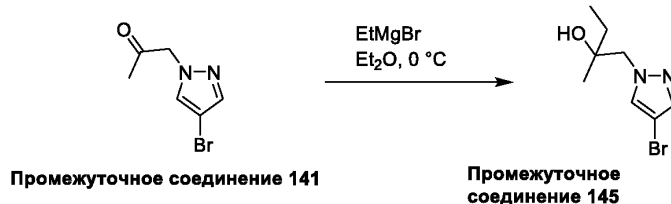
Промежуточные соединения в следующей табл. 16 получали из соответствующего пиразола и алкилгалогенида или мезилата способом, подобным используемому для получения промежуточного соединения 136.

Таблица 16

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
137		231, 233
	3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-он	
138		245, 247
	3-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-он	
139		261, 263
	метил-2-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпроаноат	
140		261, 263
	метил-2-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпроаноат	
141		203, 205
	метил-2-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпроаноат	
142		307 $[M+Na]^+$
	трет-бутил(2-метил-1-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат	

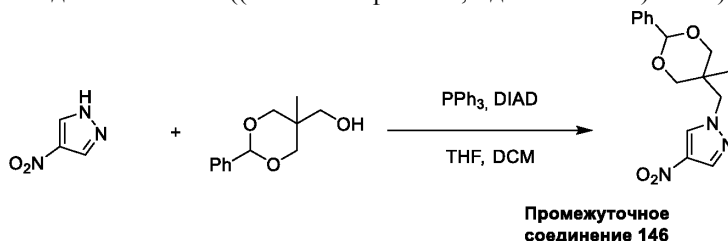
143		198
	3-метил-3-(4-нитро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-он	
144		-
	диэтил-2-метил-2-(4-нитро-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)малонат	

Промежуточное соединение 145: рац-1-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол



К раствору 1-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)пропан-2-она (промежуточное соединение 141) (2,00 г, 9,85 ммоль) в Et₂O (22 мл) по каплям добавляли 3 М раствор этилмагния бромида (9,85 мл, 29,6 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Раствор перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. Смесь гасили насыщенным водным хлоридом аммония (50 мл), разбавляли EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (MeCN/вода с 0,05% TFA) с получением рац-1-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола. LCMS (C₈H₁₃BrN₂O) (ES, m/z) [M+H]⁺: 233,235.

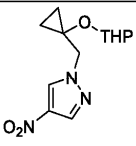
Промежуточное соединение 146: 1-((5-метил-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4-нитро-1*H*-пиразол



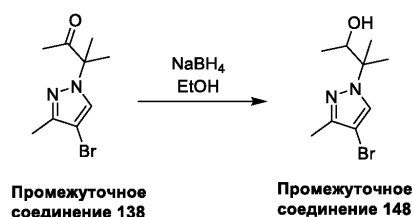
К раствору (5-метил-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (4,00 г, 19,2 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 4-нитро-1*H*-пиразол (2,61 г, 23,1 ммоль), трифенилфосфин (10,1 г, 38,4 ммоль). К смеси медленно добавляли DIAD (5,83 г, 28,8 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в петролейном эфире с получением 1-((5-метил-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4-нитро-1*H*-пиразола. LCMS (C₁₅H₁₇N₃O₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 304.

Промежуточное соединение в следующей табл. 17 получали из соответствующего пиразола и спирта способом, подобным описанному для синтеза промежуточного соединения 146.

Таблица 17

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
147		558 [2M+Na] ⁺
	4-нитро-1-((1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол	

Промежуточное соединение 148: рац-3-(4-бром-3-метил-1*H*-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол



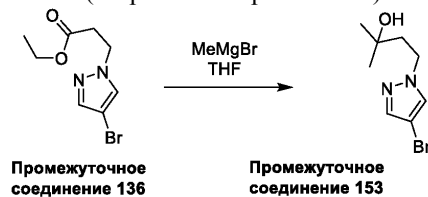
К суспензии 3-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-она (промежуточное соединение 138) (1,27 г, 5,18 ммоль) в EtOH (25,9 мл) добавляли борогидрид натрия (0,588 г, 15,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и водным гидроксидом калия (1 М, 20 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворитель фильтрата выпаривали с получением 3-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ола, который переносили далее без дополнительной очистки. LCMS (C₉H₁₅BrN₂O) (ES, m/z) [M+H]⁺: 247, 249.

Промежуточные соединения в следующей табл. 18 получали из соответствующего кетона или сложного эфира, содержащего пиразол, способом, подобным описанному при получении промежуточного соединения 148.

Таблица 18

Промежуточное соединение	Структура	Набл. m/z [M + H] ⁺
	Название	
149		233, 235
	2-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	
150		233, 235
	2-(4-бром-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	
151		200
	rac-3-метил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол	
152		202
	4-нитро-1-((1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ил)окси)циклопропилметил)-1H-пиразол	

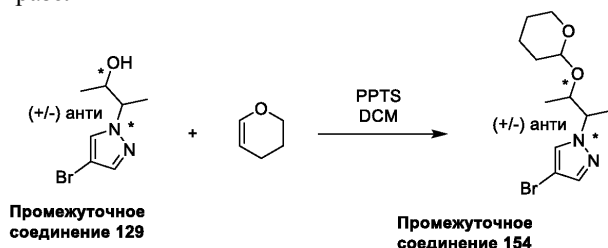
Промежуточное соединение 153: 4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол



К раствору этил-3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (100 мг, 0,405 ммоль) (промежуточное соединение 136) в THF (4 мл) добавляли 3 М раствор MeMgBr в диэтиловом эфире (1,35 мл, 4,05 ммоль) при 15°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при 0°C, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали

методом препаративной TLC на силикагеле с 25% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 4-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ола. LCMS ($C_8H_{13}BrN_2O$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 233, 235.

Промежуточное соединение 154: 4-бром-1-((рацемический, анти)-3-((рац-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-2-ил)-1H-пиразол



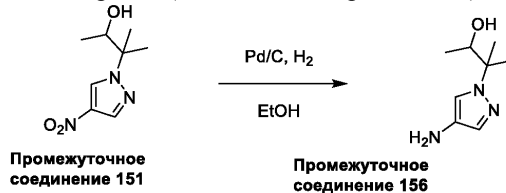
К раствору промежуточного соединения 129 (9,40 г, 42,9 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (19,6 мл, 215 ммоль) и PPTS (10,8 г, 42,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM (15 мл), промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением рац-4-бром-1-((2S,3R)-3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)бутан-2-ил)-1H-пиразола. LCMS ($C_{12}H_{19}BrN_2O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 303, 305.

Промежуточное соединение в следующей табл. 19 получали из соответствующих исходных веществ способом, подобным описанному для синтеза промежуточного соединения 154.

Таблица 19

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M+H]^+$
	Название	
155		303, 305
	рац-4-бром-1-(2-метил-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-2-ил)-1H-пиразол	

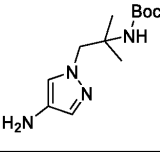
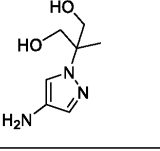
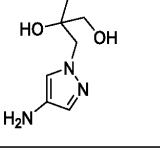
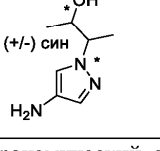
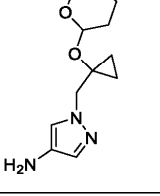
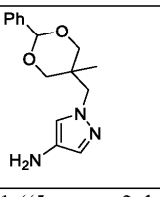
Промежуточное соединение 156: рац-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол

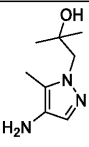
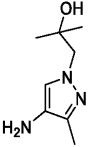


Круглодонную колбу объемом 100 мл заполняли 10% Pd/C (200 мг, 0,188 ммоль), 3-метил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-олом (промежуточное соединение 151) (750 мг, 3,76 ммоль) и EtOH (31,4 мл). Смесь дегазировали откачиванием и повторным заполнением азотом трижды. Смесь затем откачивали и повторно заполняли водородом из баллона. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и растворители фильтрата выпаривали с получением 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ола. LCMS ($C_8H_{15}N_3O$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 170.

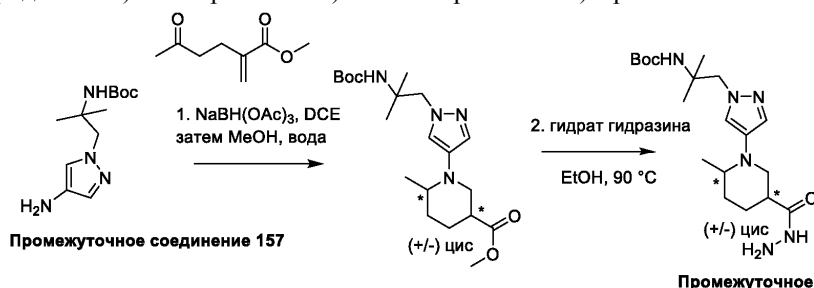
Промежуточные соединения в следующей табл. 20 получали из соответствующего нитропиразола способом, подобным описанному для получения промежуточного соединения 156.

Таблица 20

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
157		255
	<i>tert</i> -бутил(1-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)карбамат	
158		-
	2-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол	
159		172
	<i>rac</i> -3-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол	
160		156
	рацемический, син--3-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	
161		238
	<i>rac</i> -1-((1-(4-амино-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)окси)циклопропил)метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-амин	
162		274
	1-((5-метил-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-амин	

163		170
	1-(4-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
164		170
	1-(4-амино-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	

Промежуточное соединение 165: трет-бутил(1-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(гидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)карбамат



Стадия 1: метил(3R,6S и 3S,6R)-1-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат.

В сосуд объемом 20 мл добавляли трет-бутил(1-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)карбамат (промежуточное соединение 157) (85,0 мг, 0,334 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (106 мг, 0,501 ммоль) и DCE (1,5 мл). Смесь перемешивали. К смеси добавляли метил-2-метил-5-оксогексаноат (0,063 мл, 0,40 ммоль). Через 20 мин к смеси добавляли 1 М водный KOH (3 мл), воду (3 мл) и DCM (3 мл). Органический слой собирали фазовым разделителем. Растворители выпаривали. Полученный остаток растворяли в MeOH (1 мл) и воде (0,4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. К смеси добавляли воду (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×20 мл). Объемные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением метил(3R,6S и 3S, 6R)-1-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата. LCMS ($C_{20}H_{34}N_4O_4$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 395.

Стадия 2: трет-бутил(1-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(гидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)карбамат.

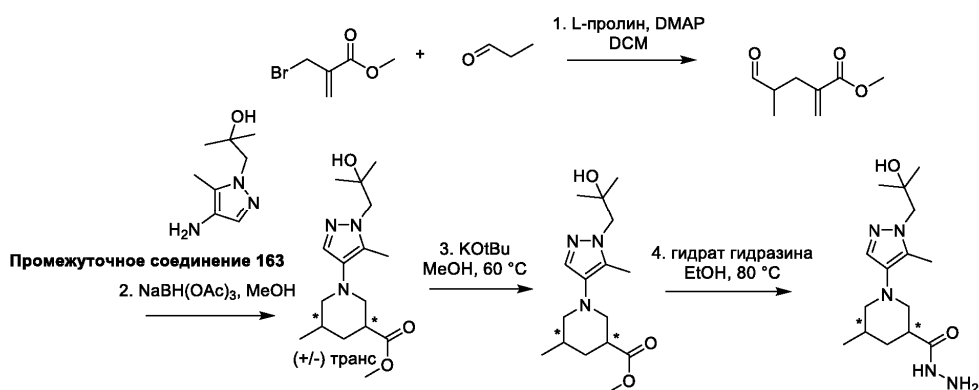
В сосуд объемом 20 мл добавляли метил (3R,6S и 3S,6R)-1-(1-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (99,1 мг, 0,251 ммоль), EtOH (1 мл) и гидрат гидразина (0,175 мл, 3,77 ммоль). Смесь нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Растворители выпаривали с получением трет-бутил(1-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(гидразинкарбонил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ил)карбамата. LCMS ($C_{19}H_{34}N_6O_3$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 395.

Промежуточные соединения в следующей табл. 21 получали из соответствующего аминопиразола способом, подобным описанному для получения промежуточного соединения 165.

Таблица 21

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z $[M + H]^+$
	Название	
166		312
	1-(1-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид	
167		312
	1-(1-(2,3-дигидрокси-2-метилпропил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид	
168		414
	6-метил-1-(1-((5-метил-2-фенил-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
169		378
	6-метил-1-(1-((1-((тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	
170		224
	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> и 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-метил-1-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазид	

Промежуточное соединение 171: 1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбазид



Стадия 1: метил-4-метил-2-метил-5-оксопентаноат.

Раствор метил-2-(бромметил)акрилата (6,04 мл, 50,3 ммоль) и DMAP (6,76 г, 55,3 ммоль) в DCM (201 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли пропиональдегид (5,41 мл, 75 ммоль) и L-пролин (5,79 г, 50,3 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 48 ч. Смесь промывали водой (200 мл), 1 М водной HCl (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-2,5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением метил-4-метил-2-метил-5-оксопентаноата.

Стадия 2: метил(3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилат.

1-(4-амино-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 163) (1,43 г, 8,45 ммоль) растворяли в MeOH (25,6 мл). К смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,51 г, 30,7 ммоль), а затем метил-4-метил-2-метил-5-оксопентаноат (1,20 мл, 7,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин (пока триацетоксиборгидрид натрия не перешел в раствор). Смесь гасили 1 М водным гидроксидом натрия (30,7 мл, 30,7 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 48 ч. MeOH выпаривали и к смеси добавляли DCM (30 мл). Слои разделяли и слой DCM сушили с безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM с получением метил(3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата. LCMS (C₁₆H₂₇N₃O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 310.

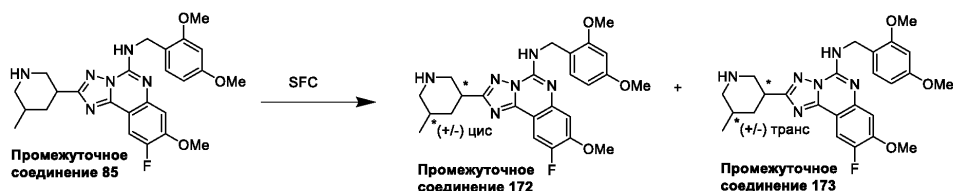
Стадия 3: смесь метил(3S,5R и 3R,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата и метил(3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата.

Метил(3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилат (1,39 г, 4,49 ммоль) перемешивали в MeOH (35,9 мл) с трет-бутилатом калия (1,01 г, 8,98 ммоль) в течение 18 ч при 60°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали. Полученный остаток растворяли в DCM и гасили насыщенным водным NH₄Cl. Слои разделяли с применением фазового разделителя Biotage Isolute® и слой DCM концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM с получением смеси метил(3S,5R и 3R,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата и метил(3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбоксилата. LCMS (C₁₆H₂₇N₃O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 310.

Стадия 4: (3R,5S и 3S,5R)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбазид и (3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбазид.

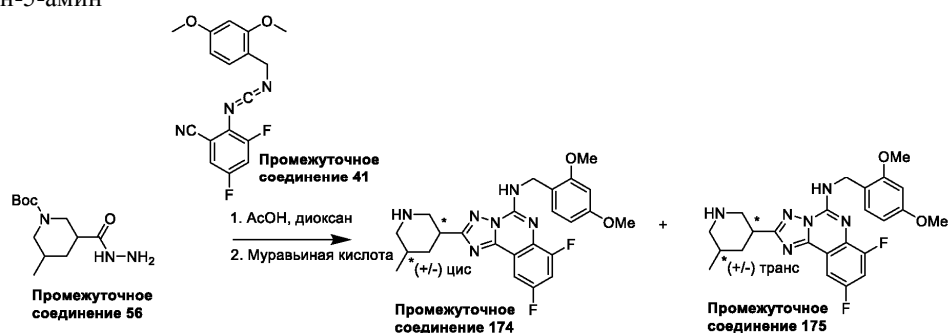
К раствору продукта из стадии 3 (1,18 г, 3,81 ммоль) в этаноле (15,3 мл) добавляли гидрат гидразина (1,87 мл, 38,1 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали с получением (3R,5S и 3S,5R)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбазид и (3R,5R и 3S,5S)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилпиперидин-3-карбазид, LCMS (C₁₅H₂₇N₅O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 310.

Промежуточное соединение 172 и промежуточное соединение 173: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,5S и 3S, 5R) -5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,5S и 3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-5-амин



N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 85) (2,52 г, 5,24 ммоль) подвергали хиральному SFC разделению (Phenomenex Lux-3 21×250 мм колонка с 20% MeOH (с 0,1% NH₄OH) в качестве соразстворителя) с получением рац-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,5S)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (комбинация пиков 2 и 3) и рац-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,5S)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (комбинация пиков 1 и 4). LCMS (C₂₅H₂₉FN₆O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 481.

Промежуточное соединение 174 и промежуточное соединение 175: N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3R,5S и 3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3S,5S и 3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



Стадия 1: трет-бутил(3R,5S и 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил(3S,5S и 3R,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли трет-бутил-3-(гидразинкарбонил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 56) (1,56 г, 6,07 ммоль), 1,4-диоксан (20 мл) и уксусную кислоту (0,174 мл, 3,04 ммоль). Смесь перемешивали. К такой перемешиваемой смеси добавляли 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метиленамино)-3,5-дифторбензонитрил (промежуточное соединение 41) (2,00 г, 6,07 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесь получали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением трет-бутил(3R,5S и 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (первое элюирование) и трет-бутил(3S,5S и 3R,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилата (второе элюирование). LCMS (C₂₉H₃₄F₂N₆O₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 569.

Стадия 2: N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3R,5S и 3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3S,5S и 3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

трет-Бутил(3R,5S и 3S, 5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат и трет-бутил(3S,5S и 3R,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-карбоксилат из стадии 1 превращали в N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3R,5S и 3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 174) и N-(2,4-диметоксибензил)-7,9-дифтор-2-((3S,5S и 3R,5R)-5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 175) (LCMS (C₂₄H₂₆F₂N₆O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 469) с муравьиной кислотой способом, подобным синтезу промежуточного соединения 82.

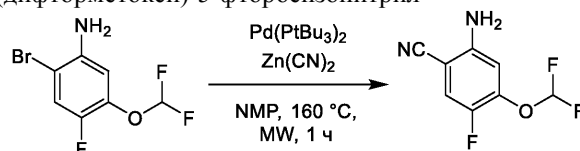
Промежуточные соединения в следующей табл. 22 получали способом, подобным описанному для синтеза промежуточного соединения 174, из соответствующего гидразида и карбодиимида.

Таблица 22

Промежуточное соединение	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
176		481
	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-7-метокси-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> -3,5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
177		547
	<i>N</i> -(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> -3,6-метил-1-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

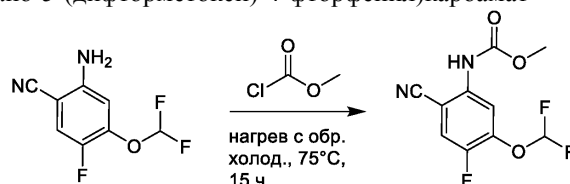
Промежуточное соединение 178: (R)-8-(диформетокси)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: 2-амино-4-(диформетокси)-5-фторбензонитрил



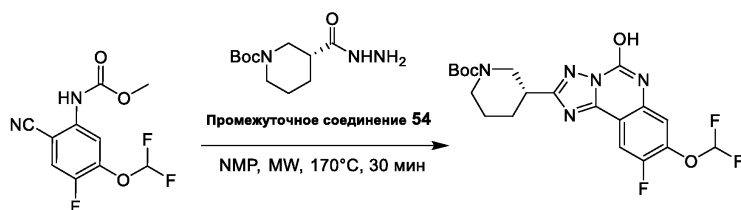
К смеси 2-бром-5-(диформетокси)-4-фторанилина (1,40 г, 5,47 ммоль) и цианида цинка (1,28 г, 10,9 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладий (0) (0,699 г, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 160°C в атмосфере азота в течение 1 ч в микроволновом реакторе. Смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли солевой раствор (60 мл) и смесь экстрагировали петролевым эфиром:этилацетатом (3:1) (3×25 мл), объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 25% EtOAc в петролейном эфире с получением 2-амино-4-(диформетокси)-5-фторбензонитрила.

Стадия 2: метил(2-циано-5-(диформетокси)-4-фторфенил)карбамат



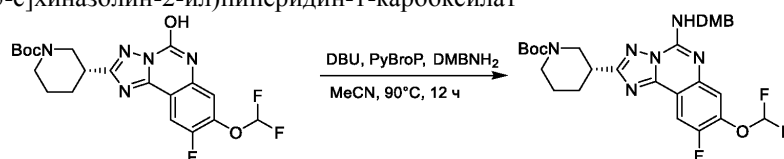
Раствор 2-амино-4-(диформетокси)-5-фторбензонитрила (500 мг, 2,47 ммоль) в метилхлорформиате (3,04 г, 32,2 ммоль) перемешивали и нагревали при 75°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением метил(2-циано-5-(диформетокси)-4-фторфенил)карбамата.

Стадия 3: (R)-*tert*-бутил-3-(8-(диформетокси)-9-фтор-5-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



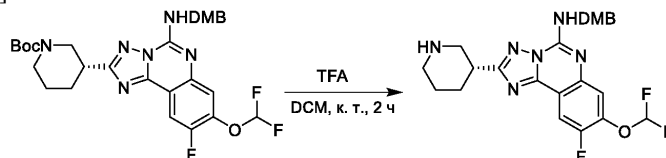
К раствору метил(2-циано-5-(дифторметокси)-4-фторфенил)карбамата (400 мг, 1,537 ммоль) в NMP (4 мл) добавляли (R)-трет-бутил-3-(гидразинкарбонил)пиперидин-1-карбоксилат (411 мг, 1,691 ммоль) (промежуточное соединение 54). Смесь перемешивали и нагревали при 170°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением (R)-трет-бутил-3-(8-(дифторметокси)-9-фтор-5-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (C₂₀H₂₂F₃N₅O₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 454.

Стадия 4: трет-бутил-3-(8-(дифторметокси)-5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(8-(дифторметокси)-9-фтор-5-гидрокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,21 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли DBU (0,831 мл, 5,51 ммоль), PyBrOP (1,34 г, 2,87 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,553 г, 3,31 ммоль) при 90°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением трет-бутил-3-(8-(дифторметокси)-5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата. LCMS (C₂₉H₃₃F₃N₆O₅) (ES, m/z) [M+H]⁺: 603.

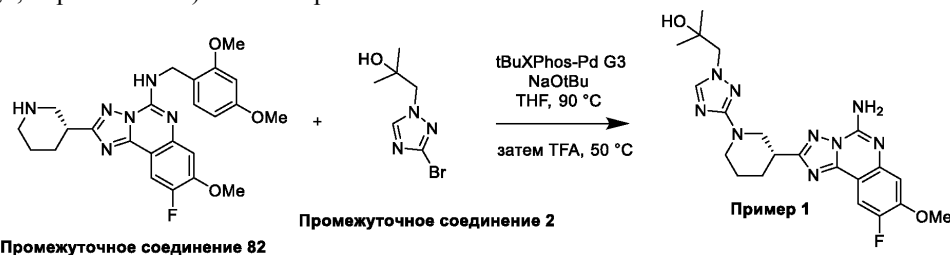
Стадия 5: (R)-8-(дифторметокси)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



Промежуточное соединение 178

К раствору трет-бутил-3-(8-(дифторметокси)-5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,16 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли TFA (0,7 мл) при 15°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, разбавляли NaHCO₃ (15 мл), экстрагировали DCM (3×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-50% EtOAc в петroleйном эфире в качестве элюента с получением (R)-8-(дифторметокси)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина. LCMS (C₂₄H₂₅F₃N₆O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 503.

Пример 1: (R)-1-(3-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

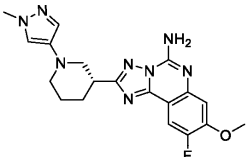
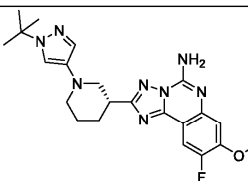
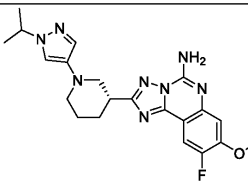
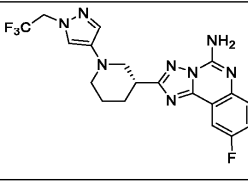
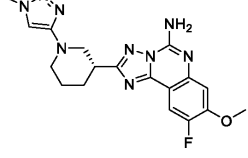


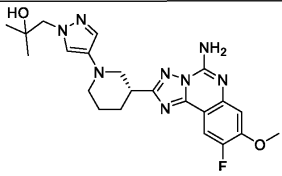
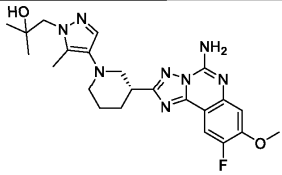
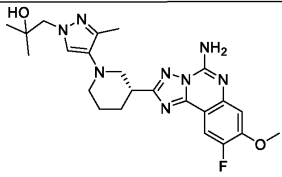
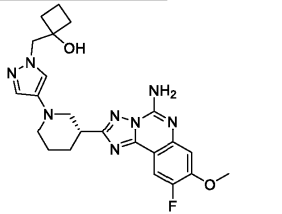
Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл заполняли (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амином (промежуточное соединение 82) (100 мг, 0,214 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (68,1 мг, 0,086 ммоль) и трет-бутилатом натрия (82 мг, 0,86 ммоль). К смеси добавляли 1-(3-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 2) (94 мг, 0,429 ммоль) в THF (1,4 мл). Смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. Смесь

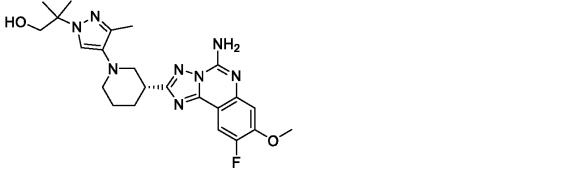
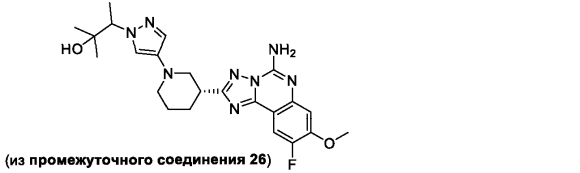
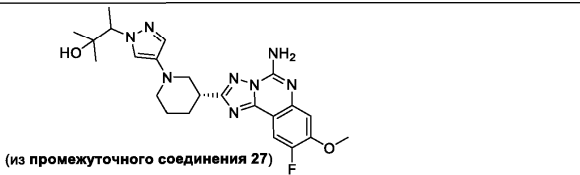
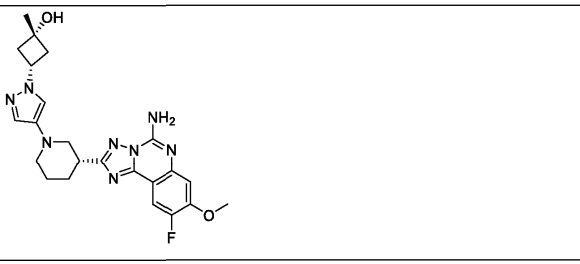
перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали DCM. Растворители фильтрата выпаривали. К полученному остатку добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с 0,1% TFA в качестве элюента) с получением (R)-1-(3-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₂₁H₂₆FN₉O₂) (ES, m/z): 458 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,31 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3,97 (s, 4H), 3,91 (s, 2H), 3,15 (ddt, J=10,9, 6,7, 3,4 Гц, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,86 (td, J=12,5, 2,7 Гц, 1H), 2,23 (d, J=12,1 Гц, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,10 (d, J=2,4 Гц, 6H).

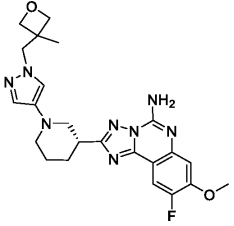
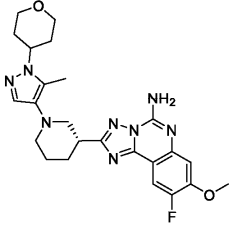
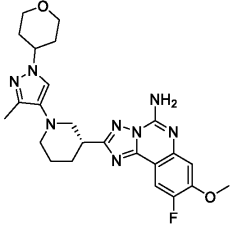
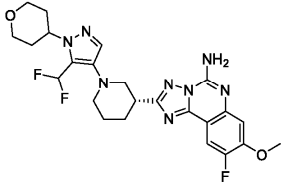
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 15 получали способом, подобным описанному в примере 1, из соответствующего исходного арилгалогенида и аминовых промежуточных соединений.

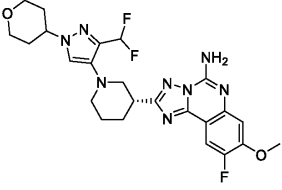
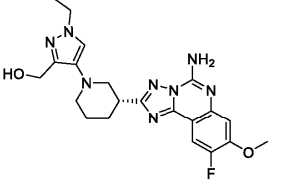
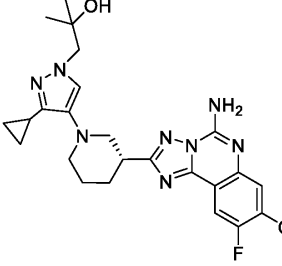
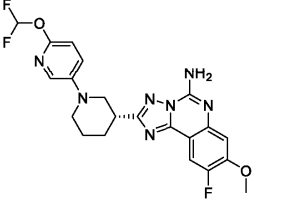
Таблица 15

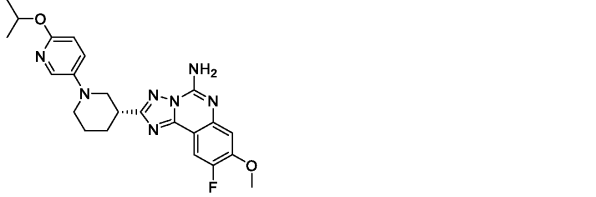
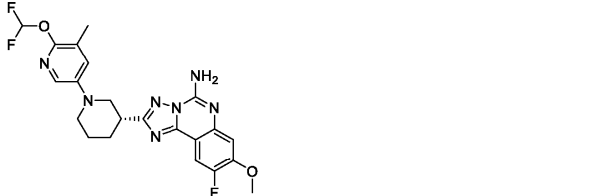


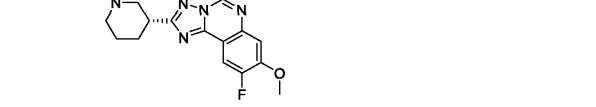
Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
2		397
	(R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
3		439
	(R)-2-(1-(1-(<i>tert</i> -бутил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
4		425
	(R)-9-фтор-2-(1-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
5		465
	(R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
6		398
	(R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

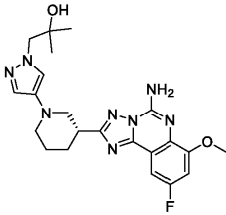
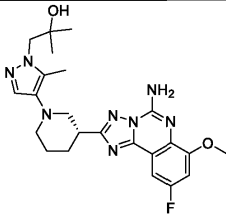
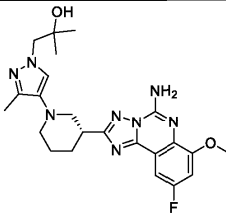
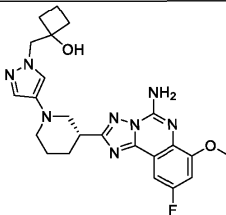
	ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
7	 <p>(R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	455
8	 <p>(R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	469
9	 <p>(R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	469
10	 <p>(R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метилциклобутан-1-ол</p>	467

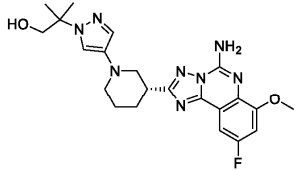
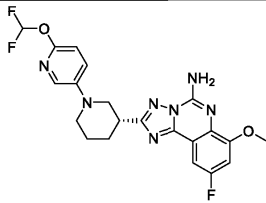
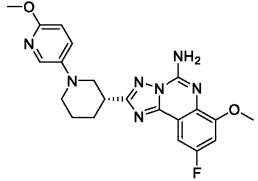
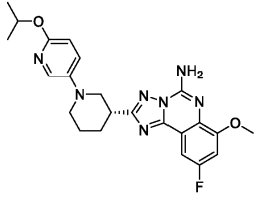
11	 <p data-bbox="510 376 1093 474"><i>(R)</i>-2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол</p>	469
12	 <p data-bbox="510 667 1093 766">(из промежуточного соединения 26) <i>(S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол</p>	469
13	 <p data-bbox="510 958 1093 1057">(из промежуточного соединения 27) <i>(R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол</p>	469
14	 <p data-bbox="510 1339 1093 1415"><i>(1s,3s)</i>-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ол</p>	467

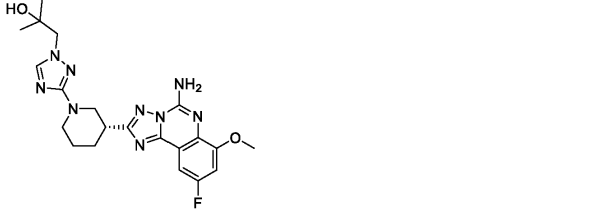
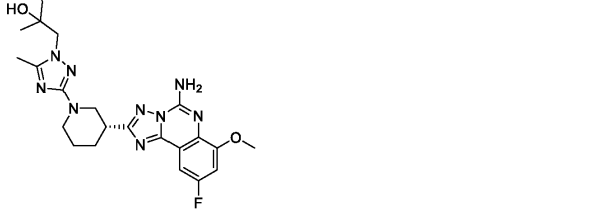
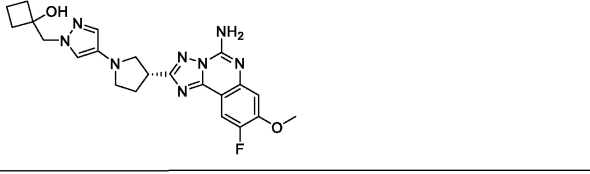
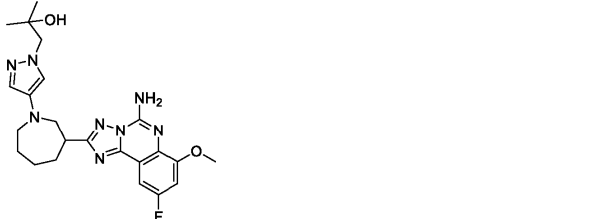
15	 <p data-bbox="507 436 1098 533"><i>(R)</i>-9-фтор-8-метокси-2-(1-(1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	467
16	 <p data-bbox="507 786 1098 882"><i>(R)</i>-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	481
17	 <p data-bbox="507 1135 1098 1232"><i>(R)</i>-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	481
18	 <p data-bbox="507 1444 1098 1541"><i>(R)</i>-2-(1-(5-(дифторметил)-1-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	517

19	 <p data-bbox="507 398 1098 495"><i>(R)</i>-2-(1-(3-(дифтормстил)-1-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	517
20	 <p data-bbox="507 712 1098 808"><i>(R)</i>-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-этил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)метанол</p>	441
21	 <p data-bbox="507 1099 1098 1196"><i>(R)</i>-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-циклопропил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	495
22	 <p data-bbox="507 1424 1098 1489"><i>(R)</i>-2-(1-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	460

23		452
<p>(R)-9-фтор-2-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
24		474
<p>(R)-2-(1-(6-(дифторметокси)-5-метилпиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
25		474
<p>(R)-5-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1-(дифторметил)-3-метилпиридин-2(1H)-он</p>		
26		424
<p>(R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
27		470

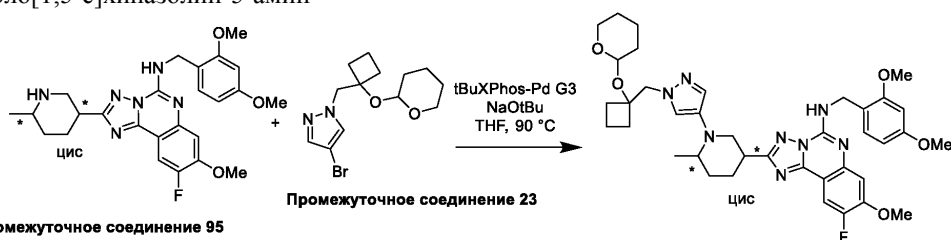
	(<i>R</i>)-1-(3-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
28		455
	(<i>R</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
29		469
	(<i>R</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
30		469
	(<i>R</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
31		467

	<i>(R)</i> -1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол	
32		455
	<i>(R)</i> -2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	
33		460
	<i>(R)</i> -2-(1-(6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
34		424
	<i>(R)</i> -9-фтор-7-метокси-2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
35		452
	<i>(R)</i> -9-фтор-2-(1-(6-изопропоксипиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

36		456
37		470
38		453
39		469

Пример 40: 1-((4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол.

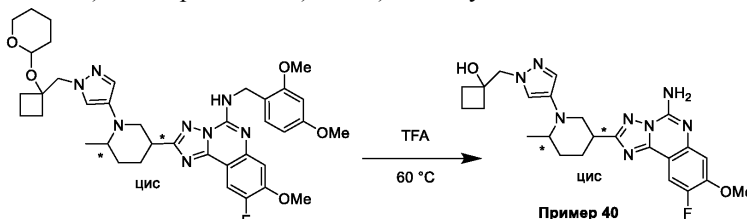
Стадия 1: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К реакционному сосуду, содержащему раствор N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 95) (600 мг, 1,25 ммоль) в THF (12 мл), добавляли рац-4-бром-1-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 23) (590 мг, 1,87 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (298 мг, 0,375 ммоль) и трет-бутилат натрия (420 мг, 4,37 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь охлаждала-

ли до комнатной температуры. К смеси добавляли дополнительное количество tBuXPhos-Pd G3 (149 мг, 0,188 ммоль), а затем трет-бутилат натрия (210 мг, 2,19 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение дополнительных 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем растворители выпаривали. Остаток разделяли между DCM и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным MgSO₄ и твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-40% EtOAc:EtOH (3:1) в гексане в качестве элюента. Полученный остаток дополнительно очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-(((1-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин. LCMS (C₃₈H₄₇FN₈O₅) (ES, m/z): 715 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-((4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол

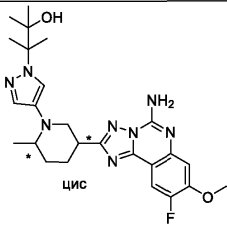
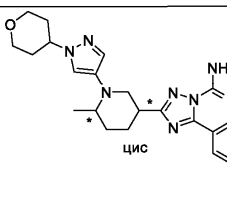
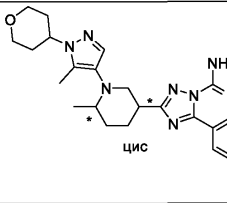
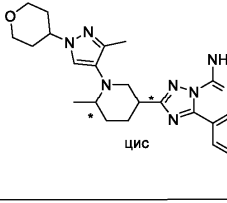
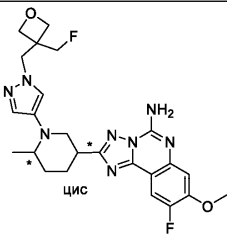


К реакционному сосуду добавляли N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-(((1-((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (1,40 г, 2,22 ммоль) и TFA (1,65 мл, 22,2 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 6% (7 М аммиачный раствор в MeOH) в DCM в качестве элюента с получением 1-((4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола (пример 40). LCMS (C₂₄H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 481 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,87 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,73 (d, J=4,9 Гц, 1H), 3,47 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 3H), 2,11 (d, J=7,9 Гц, 3H), 2,02 (p, J=10,7, 9,6 Гц, 2H), 1,89-1,69 (т, 2H), 1,55 (dq, J=19,0, 9,6 Гц, 1H), 1,37-1,20 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,96-0,82 (m, 2H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 16 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 40, из соответствующего исходного арил-галогенида и промежуточного соединения 95.

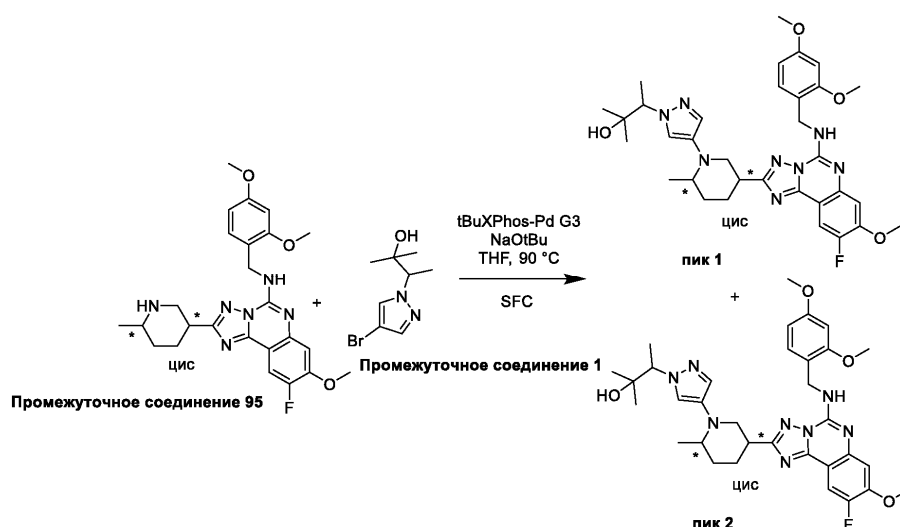
Таблица 16

Пример	Структура	Наблюд. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название	
41		483
	1-((4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол	
42		483
	1-((4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол	

43	 <p style="text-align: center;">цис</p>	497
3-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2,3-диметилбутан-2-ол		
44	 <p style="text-align: center;">цис</p>	481
9-фтор-8-метокси-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-метил-1-(1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин		
45	 <p style="text-align: center;">цис</p>	495
9-фтор-8-метокси-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-метил-1-(5-метил-1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин		
46	 <p style="text-align: center;">цис</p>	495
9-фтор-8-метокси-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-6-метил-1-(3-метил-1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин		
47	 <p style="text-align: center;">цис</p>	499
9-фтор-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-1-(1-((3-(фторметил)оксетан-3-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин		

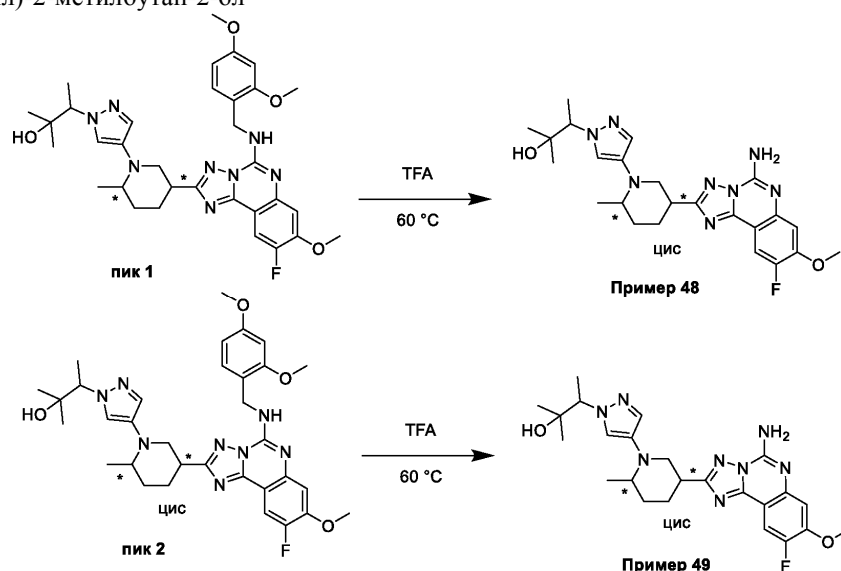
Пример 48 и пример 49: (R или S)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол и (S или R)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол.

Стадия 1: (R или S)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол и (S или R)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол



Стадию 1 синтеза соединения примера 48 и соединения примера 49 проводили с промежуточным соединением 95 и промежуточным соединением 1 способом, подобным описанному на стадии 1 синтеза соединения примера 40. Полученную диастереомерную смесь получали методом SFC (Chiral Technologies AD-H 21×250 мм колонка с 55% (IPA + 0,2% DIPA) в виде соразтворителя), с получением пика 1 и пика 2, что отвечают (R или S)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-олу и (S или R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-олу. Для пика 1, LCMS (C₃₃H₄₁FN₈O₄) (ES, m/z): 633 [M+H]⁺. Для пика 2, LCMS (C₃₃H₄₁FN₈O₄) (ES, m/z): 633 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R или S)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол и (S или R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол



Стадию 2 синтеза соединения примера 48 и соединения примера 49 проводили способом, подобным описанному на стадии 2 примера 40, где пик 1 превращали в (R или S)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (соединение примера 48) и пик 2 превращали в (S или R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол (соединение примера 49).

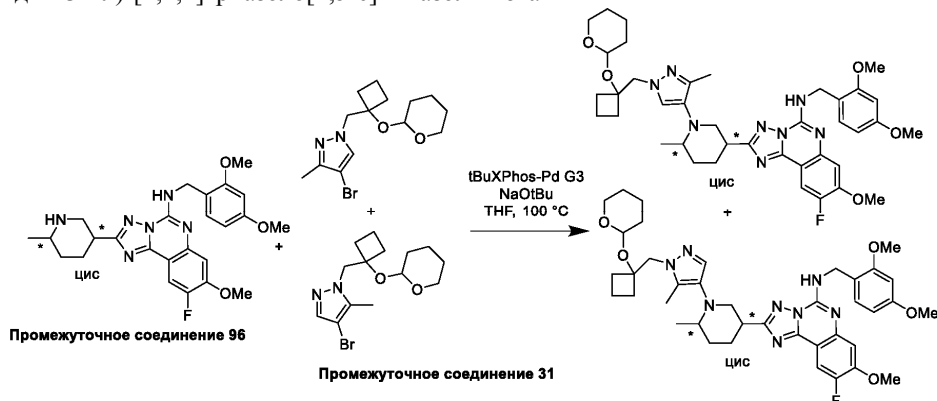
Для соединения примера 48: LCMS (C₂₄H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,45 (dd, J=11,6, 3,8 Гц, 1H), 3,32 (dd, J=11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,20 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 3H), 1,78 (d, J=9,9 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (d, J=6,7 Гц, 2H), 1,01 (s, 3H).

Для соединения примера 49: LCMS (C₂₄H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлоро-

форм-d) δ 7,99 (d, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 3,74 (m, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,44 (dd, $J=11,6, 3,9$ Гц, 1H), 3,33 (dd, $J=11,0, 4,2$ Гц, 1H), 3,21 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,18 - 2,00 (m, 3H), 1,78 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (m, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,02 (s, 3H).

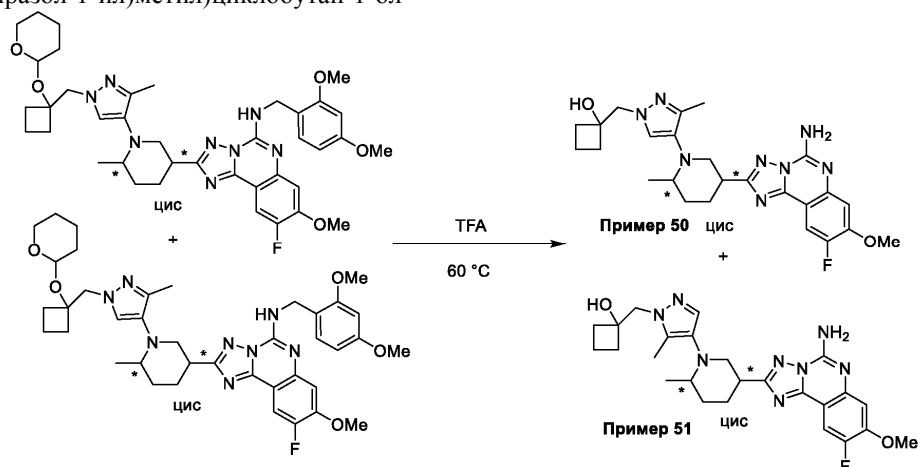
Пример 50 и пример 51: 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол и 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол.

Стадия 1: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(3-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(5-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К реакционному сосуду добавляли N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 96) (240 мг, 0,499 ммоль, tBuXPhos-Pd G3 (119 мг, 0,150 ммоль), рац-4-бром-3-метил-1-((1-(((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 31) (329 мг, 0,999 ммоль), трет-бутилат натрия (288 мг, 3,00 ммоль) и THF (5 мл). Смесь обрызгивали азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 19 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 4% (7 М аммиак в MeOH) в DCM в качестве элюента с получением смеси N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(3-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(5-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 2: 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол и 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол



К смеси N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(3-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3S,6R или 3R,6S)-6-метил-1-(5-метил-1-((1-(((RS)-тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-

4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (12,0 мг, 0,0186 ммоль) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали и остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 4% (7 М аммиак в MeOH) в DCM в качестве элюента, а затем методом HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/вода с модификатором 0,1% TFA в качестве элюента) с получением 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола (соединение примера 50) и 1-((4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола (соединение примера 51).

Для соединения примера 50: LCMS (C₂₅H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 495 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,18 (d, J=12,9 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,57 - 3,43 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 3H), 2,04 (q, J=9,7 Гц, 3H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Для соединения примера 51: LCMS (C₂₅H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 495 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,98-7,91 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,26 (d, J=7,7 Гц, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (d, J=11,8 Гц, 2H), 3,76 (d, J=20,2 Гц, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,45 (d, J=15,4 Гц, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 2,15 (d, J=10,4 Гц, 3H), 2,11-1,97 (m, 3H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H).

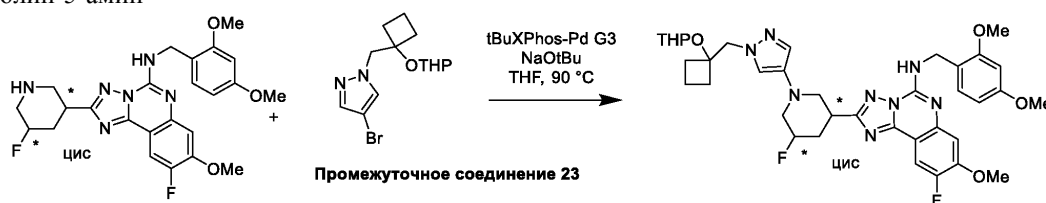
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 17 получали способом, подобным описанному для соединения примера 50 и соединения примера 51, из соответствующего исходного арилгалогенида и промежуточного соединения 96.

Таблица 17

Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
52		483
	1-(4-((2R,5S, или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
53		483
	1-(4-((2R,5S, или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	

Пример 54: 1-((4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол.

Стадия 1: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3R,5S или 3S,5R)-5-фтор-1-(1-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин

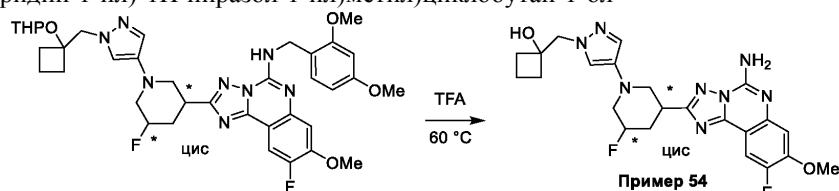


Промежуточное соединение 99

К реакционному сосуду, содержащему раствор N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3R,5S или

3*S*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 99) (80,0 мг, 0,165 ммоль) в THF (1,5 мл), добавляли 4-бром-1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1*H*-пиразол (промежуточное соединение 23) (83,0 мг, 0,260 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (39,3 мг, 0,0500 ммоль) и трет-бутилат натрия (47,6 мг, 0,495 ммоль). Смесь промывали азотом в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-40% EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах в качестве элюента с получением *N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3*R*,5*S* или 3*S*,5*R*)-5-фтор-1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин. LCMS (C₃₇H₄₄F₂N₈O₅) (ES, m/z): 719 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-((4-((3*R*,5*S* или 3*S*,5*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол



Смесь *N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3*R*,5*S* или 3*S*,5*R*)-5-фтор-1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (105 мг, 0,146 ммоль) в TFA (1,2 мл) перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 5% (7*M* аммиак в MeOH) в DCM в качестве элюента с получением 1-((4-((3*R*,5*S* или 3*S*,5*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол. LCMS (C₂₃H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 485 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15 (t, J=3,8 Гц, 2H), 5,91 (s, 2H), 4,90 (dt, J=48,1, 9,9, 4,7 Гц, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 2H), 3,42 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,86 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,71 (dq, J=10,3, 7,2, 5,2 Гц, 2H), 2,17-1,92 (m, 3H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,57 (dq, J=18,2, 9,1 Гц, 2H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 18 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 54, из соответствующего исходного арил-галогенида и промежуточного соединения 99.

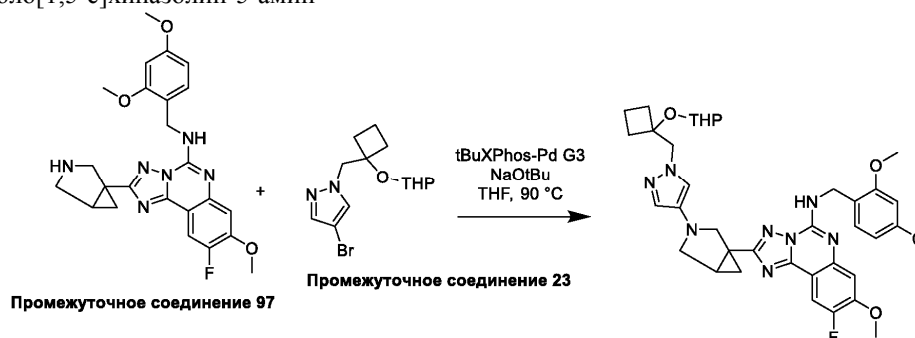
Таблица 18

Пример	Структура	Наблюд. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название	
55		473
	1-((4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-	
	[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
56		485
	9-фтор-2-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-фтор-1-((1-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

Пример 57: 1-((4-((1*R*,5*R* или 1*S*,5*S*)-1-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол.

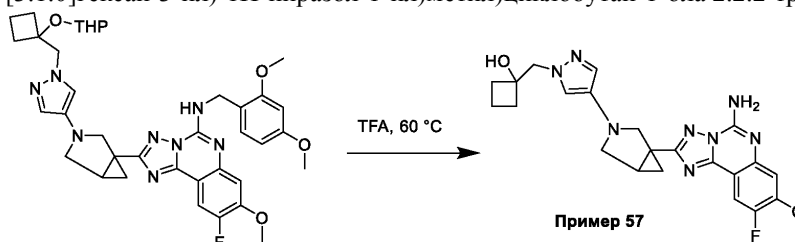
Стадия 1: *N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((1*R*,5*R* или 1*S*,5*S*)-3-(1-((1-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)-

[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К реакционному сосуду, содержащему раствор 2-((1R,5R или 1S,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина (промежуточное соединение 97) (60,0 мг, 0,129 ммоль) в THF (1,5 мл), добавляли 4-бром-1-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 23) (61,1 мг, 0,194 ммоль), а затем *t*BuXPhos-Pd G3 (30,8 мг, 0,039 ммоль) и трет-бутилат натрия (43,4 мг, 0,452 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворители выпаривали и полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 5% MeOH в DCM в качестве элюента с получением N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((1R,5R или 1S,5S)-3-(1-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина. LCMS ($C_{37}H_{43}FN_8O_5$) (ES, *m/z*): 699 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-((4-((1R,5R или 1S,5S)-1-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола 2,2,2-трифторацетат



Смесь N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((1R,5R или 1S,5S)-3-(1-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина (59 мг, 0,084 ммоль) и TFA (1,0 мл) перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 8% (7 M аммиак в MeOH) в DCM в качестве элюента. Полученный остаток дополнительно очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с модификатором 0,1% TFA в качестве элюента) с получением 1-((4-((1R,5R или 1S,5S)-1-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ола 2,2,2-трифторацетата. LCMS ($C_{23}H_{25}FN_8O_2$) (ES, *m/z*): 465 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,79 (d, J=8,6 Гц, 1H), 3,69 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,54 (d, J=8,6 Гц, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,20 (dd, J=8,8, 3,8 Гц, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,13-2,04 (m, 3H), 1,75 (d, J=3,8 Гц, 2H), 1,58 (d, J=4,9 Гц, 1H).

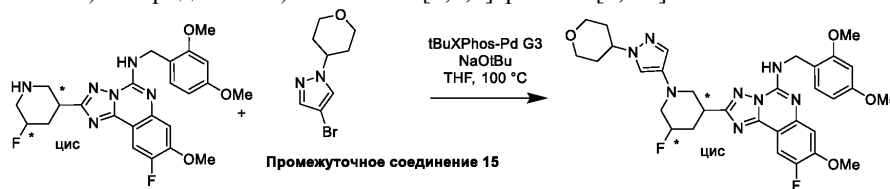
Соединение примера 58 в следующей табл. 19 получали способом, подобным описанному для получения соединения примера 57, из промежуточного соединения 97 и соответствующего исходного арилгалогенида.

Таблица 19

Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
58		453
	1-(4-((1R,5R или 1S,5S)-1-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-азабцикло[3,1,0]гексан-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	

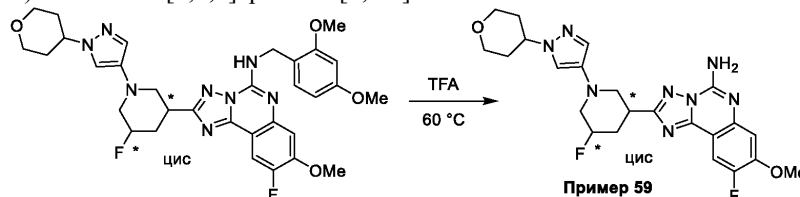
Пример 59: 9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



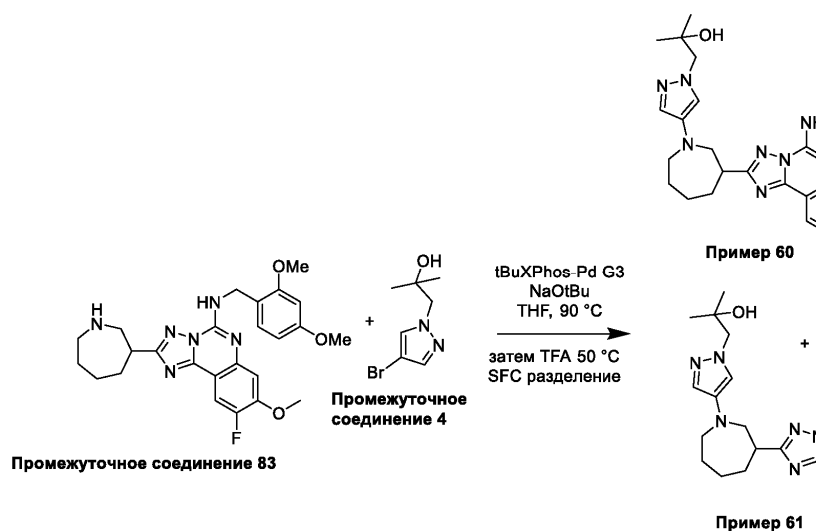
К реакционному сосуду добавляли N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 100) (50,0 мг, 0,103 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (24,6 мг, 0,0310 ммоль), 4-бром-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 15) (23,9 мг, 0,103 ммоль), трет-бутилат натрия (59,5 мг, 0,619 ммоль) и THF (1 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 4 ч. Растворители выпаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% (30% MeOH в EtOAc) в гексанах с получением N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина.

Стадия 2: 9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



К реакционному сосуду, содержащему N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (85,0 мг, 0,130 ммоль), добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с модификатором 0,1% TFA в качестве элюента) с получением 9-(фтор-2-((3S,5R или 3R,5S)-5-фтор-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина. LCMS (C₂₃H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 485 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,93 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,95 (dt, J=10,3, 5,4 Гц, 1H), 4,32 (dq, J=11,0, 6,1, 5,6 Гц, 1H), 4,13-3,95 (m, 4H), 3,78 (d, J=11,1 Гц, 2H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,46 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,89 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,82-2,59 (m, 2H), 2,12-1,92 (m, 4H).

Пример 60 и пример 61: (R или S)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)азепан-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и (S или R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)азепан-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



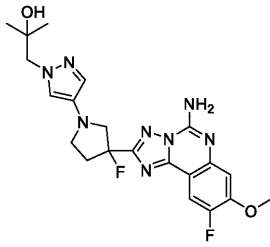
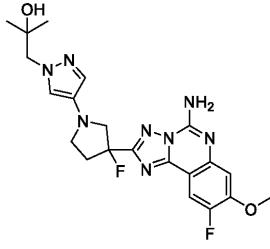
Сосуд под микроволновым облучением объемом 5 мл заполняли рац-2-(азепан-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амином (промежуточное соединение 83) (100 мг, 0,208 ммоль) и THF (1,3 мл). К смеси добавляли 1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 4) (91,0 мг, 0,420 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (66,1 мг, 0,0830 ммоль) и трет-бутилат натрия (80,0 мг, 0,832 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали DCM. Растворители фильтраата выпаривали. Полученный остаток растворяли в TFA (802 мкл, 10,4 ммоль) и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с модификатором 0,1% TFA в качестве элюента) с получением рацемического продукта. Рацемическую смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (Chiral Technologies OJ-H 21 ×250 мм колонка с 25% (изопропанол с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя) с получением (R или S)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)азепан-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 60, первый элюируемый пик) и (S или R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)азепан-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 61, второй элюируемый пик).

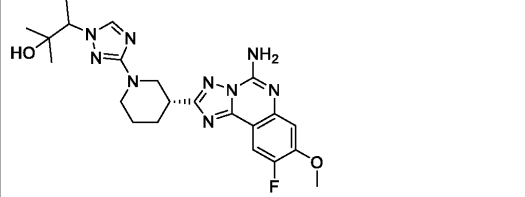
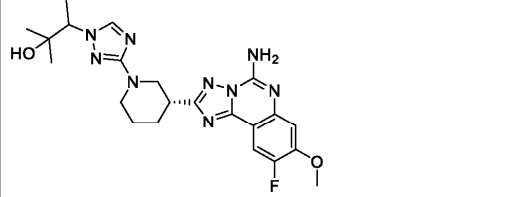
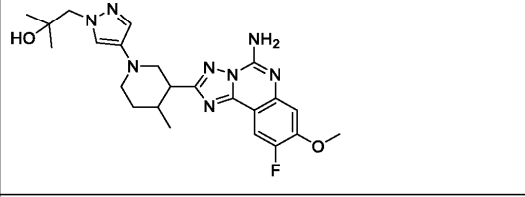
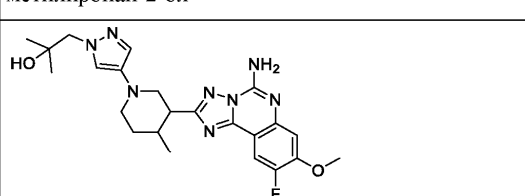
Для соединения примера 60: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J=26,0 Гц, 2H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (dd, J=14,3, 3,9 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=14,3, 10,0 Гц, 1H), 3,45 (dq, J=9,7, 5,0, 4,6 Гц, 1H), 3,37 (dd, J=14,0, 6,1 Гц, 1H), 3,23 (ddd, J=13,3, 7,6, 5,1 Гц, 1H), 2,07 - 1,82 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,03 (d, J=3,5 Гц, 6H).

Для соединения примера 61: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,75 (dd, J=14,4, 3,8 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=14,2, 10,2 Гц, 1H), 3,45 (dt, J=9,5, 4,9 Гц, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,24 (dd, J=13,6, 5,5 Гц, 2H), 2,08 - 1,84 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,50 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,03 (d, J=3,4 Гц, 6H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 20 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 60 и соединения примера 61, из соответствующего исходного амина и арилгалогенида, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

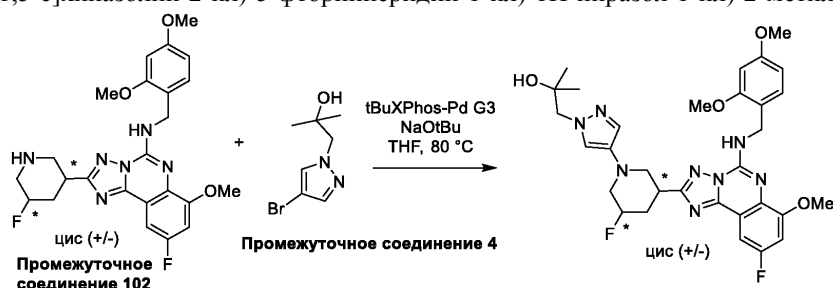
Таблица 20

Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
62		Пик 1; Chiral Technologies AD-N 21 × 250 мм колонка с 50% (IPA с модификатором 0,2% DIPA) в виде соразтворителя	459
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпирролидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
63		Пик 2; Chiral Technologies AD-N 21 × 250 мм колонка с 50% (IPA с модификатором 0,2% DIPA) в виде соразтворителя	459
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпирролидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

64		Пик 1; Chiral Technologies IC 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	470
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(3-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол		
65		Пик 2; Chiral Technologies IC 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	470
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(3-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол		
66		Пик 1; Chiralcel OJ-H 4,6 × 150 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((<i>3S</i> или <i>3R,4S</i> или <i>4R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
67		Пик 2; Chiralcel OJ-H 4,6 × 150 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((<i>3R</i> или <i>3S,4R</i> или <i>4S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

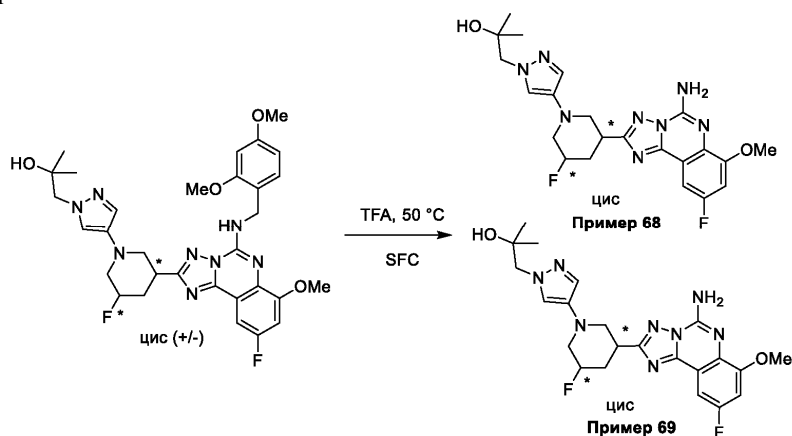
Пример 68 и пример 69: 1-(4-((3*R,5S* или 3*S,5R*)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3*S,5R* или 3*R,5S*)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: рац-1-(4-((3*R,5S* или 3*S,5R*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 40 мл добавляли рац-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3R,5S или 3S,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 102) (736 мг, 1,52 ммоль), 1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 4) (998 мг, 4,56 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (965 мг, 1,22 ммоль), трет-бутилат натрия (876 мг, 9,11 ммоль) и THF (15,0 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворители выпаривали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах в качестве элюента с получением рац-1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₃₁H₃₆F₂N₈O₄) (ES, m/z): 623 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли рац-1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (550 мг, 0,883 ммоль) и TFA (8,83 мл, 115 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали. К полученному остатку добавляли MeOH и смесь фильтровали. Растворители фильтрата выпаривали. Рацемическую смесь расщепляли методом хирально-го SFC разделения (Chiral Technologies AS-H 21 ×250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя) с получением 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 68, первый элюируемый пик) и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 69, второй элюируемый пик).

Для соединения примера 68: LCMS (C₂₂H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (dd, J=11,0, 2,6 Гц, 1H), 4,94 (dt, J=48,3, 10,3, 4,8 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,66 (d, J=11,5 Гц, 1H), 3,40 (t, J=11,8 Гц, 1H), 2,75 (t, J=11,5 Гц, 3H), 2,66 (d, J=6,1 Гц, 1H), 2,58 (td, J=10,4, 5,2 Гц, 1H), 1,92 (p, J=11,3 Гц, 1H), 1,04 (s, 6H).

Для соединения примера 69: LCMS (C₂₂H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,82 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,3, 2,7 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 1H), 4,95 (ddt, J=48,3, 10,4, 5,2 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,74 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,66 (d, J=11,9 Гц, 1H), 3,40 (t, J=11,8 Гц, 1H), 2,74 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,58 (dt, J=10,3, 5,2 Гц, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,04 (s, 6H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 21 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 68 и соединения примера 69, из промежуточного соединения 102 и соответствующего исходного арилгалогенида, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

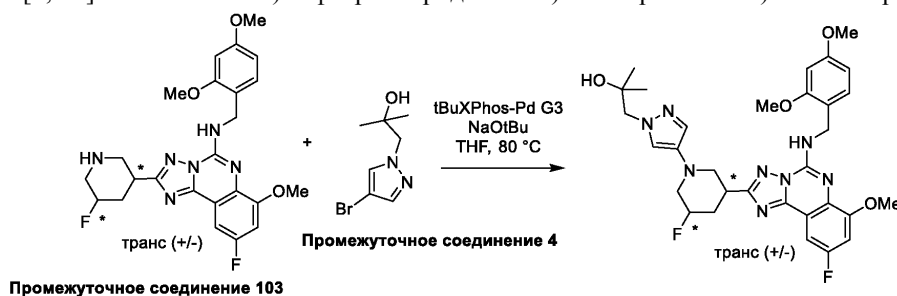
Таблица 21

Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название		
70		Пик 1; Phenomenex Lux-2 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	487
	1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
71		Пик 2; Phenomenex Lux-2 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	487
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
72		Пик 1; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	485
	1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метилциклобутан-1-ол		
73		Пик 2; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	485
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метилциклобутан-1-ол		

Пример 74 и пример 75: 1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3*S*,5*S* или

3R,5R)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

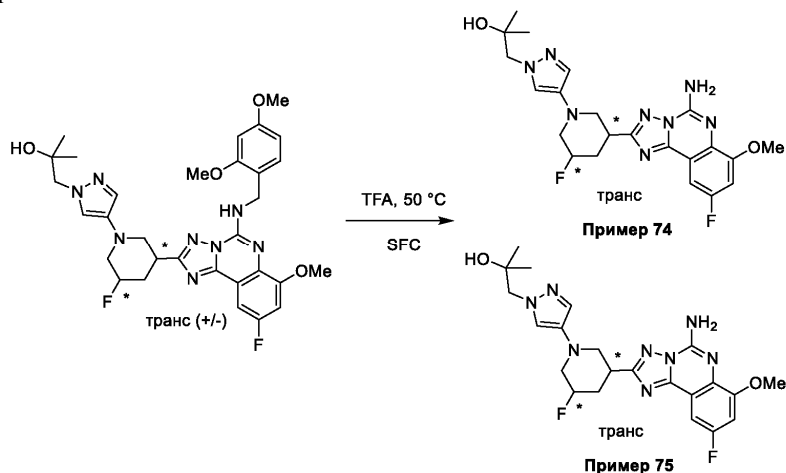
Стадия 1: рац-1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли рац-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-((3R,5R или 3S,5S)-5-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 102) (434 мг, 0,896 ммоль), 1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 4) (589 мг, 2,69 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (569 мг, 0,717 ммоль), трет-бутилат натрия (517 мг, 5,37 ммоль) и THF (9,0 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 80 °C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 30-50% EtOAc:EtOH (3:1) в гексане в качестве элюента с получением рац-1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

LCMS ($C_{31}H_{36}F_2N_8O_4$) (ES, m/z): 623 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3S,5S или 3R,5R)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 20 мл, содержащий рац-1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (439 мг, 0,705 ммоль), добавляли TFA (7,05 мл, 92,0 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 50 °C в течение 2 ч. Растворители выпаривали. К остатку добавляли MeOH. Смесь фильтровали, а затем растворители фильтрата выпаривали. Рацемическую смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (Chiral Technologies AS-H 21×250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя) с получением 1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 74, первый элюируемый пик) и 1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 75, второй элюируемый пик).

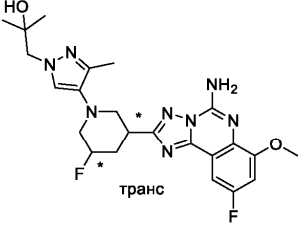
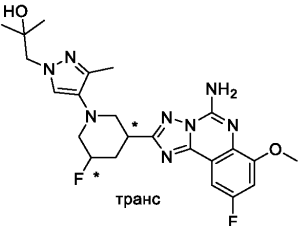
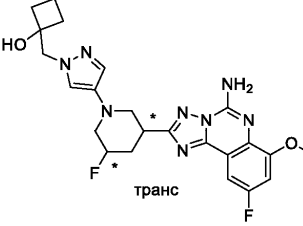
Для соединения примера 74: LCMS ($C_{22}H_{26}F_2N_8O_2$) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,11 (d, J=46,5 Гц, 1H), 4,64 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,69 - 3,48 (m, 3H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,14 (dt, J=40,9, 11,8 Гц, 1H), 1,04 (s, 6H).

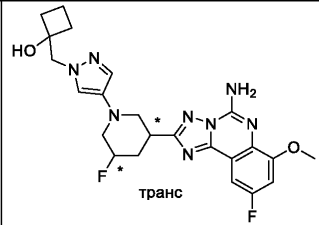
Для соединения примера 75: LCMS ($C_{22}H_{26}F_2N_8O_2$) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,83 (s, 2H), 7,43 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=47,5 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,67 - 3,50 (m, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,41

(s, 1H), 2,14 (dt, J=40,8, 12,8 Гц, 1H), 1,04 (s, 6H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 22 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 74 и соединения примера 75, из промежуточного соединения 103 и соответствующего исходного арилгалогенида, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

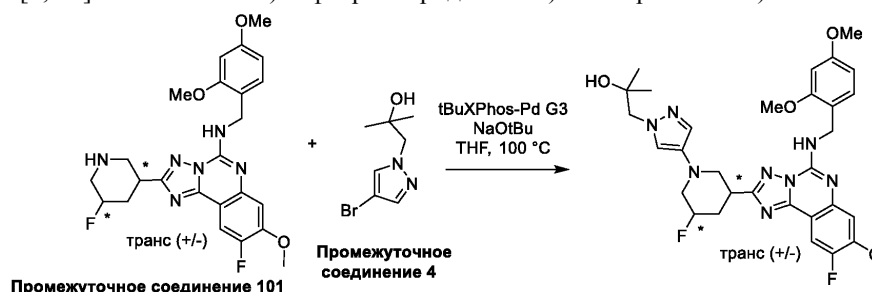
Таблица 22

Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название		
76	 <p style="text-align: center;">транс</p>	Пик 1; Phenomenex Lux-3 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH) модификатором в виде сорастворителя	487
	1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
77	 <p style="text-align: center;">транс</p>	Пик 2; Phenomenex Lux-2 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH) модификатором в виде сорастворителя	487
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
78	 <p style="text-align: center;">транс</p>	Пик 1; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH) модификатором в виде сорастворителя	485
	1-((4-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол		

79	 <p>транс</p>	Пик 2; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH) с 485 модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя
	1-((4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-ол	

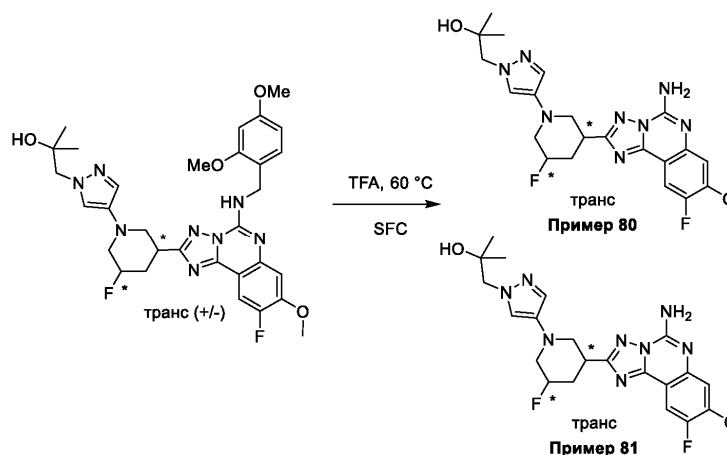
Пример 80 и пример 81: 1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3*S*,5*S* или 3*R*,5*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: рац-1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадию 1 примера 80 и примера 81 проводили способом, подобным описанному на стадии 1 примера 74 и примера 75, с промежуточным соединением 101 и промежуточным соединением 4 с получением рац-1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₃₁H₃₆F₂N₈O₄) (ES, m/z): 623 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3*S*,5*S* или 3*R*,5*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадию 2 примера 80 и примера 81 проводили способом, подобным описанному на стадии 2 примера 74 и примера 75, где рац-1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол превращали в рацемическую смесь соответствующих конечных соединений. Рацемическую смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (Chiral Technologies OJ-H 21 x 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,2% DIPA) в виде соразтворителя) с получением 1-(4-((3*R*,5*R* или 3*S*,5*S*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 80, первый элюируемый пик) и 1-(4-((3*S*,5*S* или 3*R*,5*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-фторпиперидин-1-ил)-

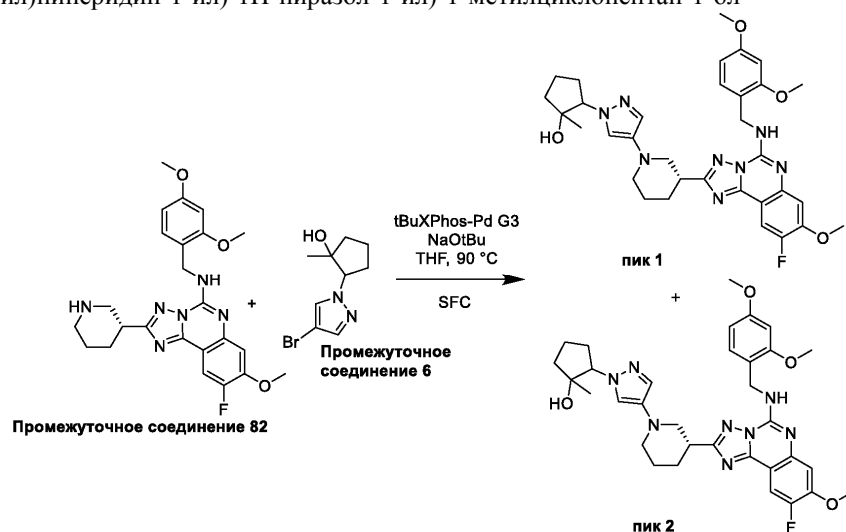
1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 81, второй элюируемый пик).

Для соединения примера 80: LCMS ($C_{22}H_{26}F_2N_8O_2$) (ES, m/z): 473 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,12 (d, J=46,8 Гц, 1H), 4,02 (d, J=3,8 Гц, 3H), 3,84 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,74-3,62 (m, 1H), 3,11 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,67 (s, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,31-2,12 (m, 1H), 1,16 (s, 6H).

Для соединения примера 81: LCMS ($C_{22}H_{26}F_2N_8O_2$) (ES, m/z): 473 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,94 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 5,13 (d, J=47,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=4,8 Гц, 3H), 3,85 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,11 (t, J=11,0 Гц, 1H), 3,04 (dd, J=36,0, 12,9 Гц, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,30 - 2,12 (m, 1H), 1,16 (s, 6H).

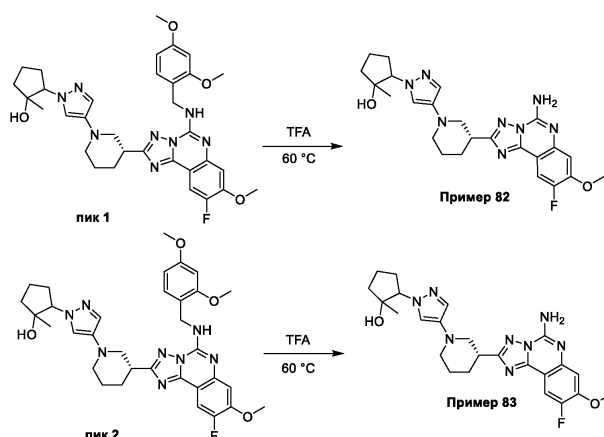
Пример 82 и пример 83: (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол.

Стадия 1: (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол.



К реакционному сосуду, содержащему раствор (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 82) (150 мг, 0,322 ммоль) в THF (3,0 мл), добавляли 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентанола 2,2,2-трифторацетат (промежуточное соединение 6) (184 мг, 0,514 ммоль), а затем $tBuXPhos-Pd\ G3$ (77,0 мг, 0,0960 ммоль) и трет-бутилат натрия (93,0 мг, 0,965 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при $90\ ^\circ C$ в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-40% $EtOAc:EtOH$ (3:1) в гексане в качестве элюента с получением продуктов диастереомерной смеси. Смесь получали методом разделения SFC (Chiral Technologies OJ-H 21×250 мм колонка с 30% MeOH в виде соразтворителя) с получением пика 1 и пика 2, что соответствуют (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-олу и (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-олу. Для пика 1 LCMS ($C_{33}H_{39}FN_8O_4$) (ES, m/z): 631 $[M+H]^+$. Для пика 2 LCMS ($C_{33}H_{39}FN_8O_4$) (ES, m/z): 631 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол.



Стадию 2 примера 82 и примера 83 проводили способом, подобным описанному на стадии 2 примера 40, где пик 1 и пик 2, полученные из стадии 1, превращали в (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол и (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклопентан-1-ол, которые представляют собой конечные соединения примера 82 и примера 83, соответственно.

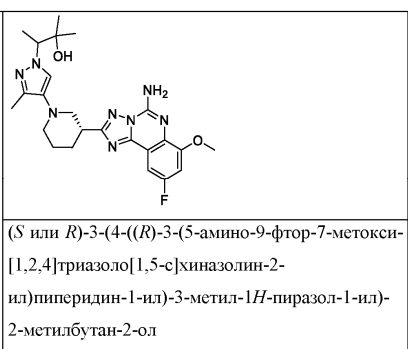
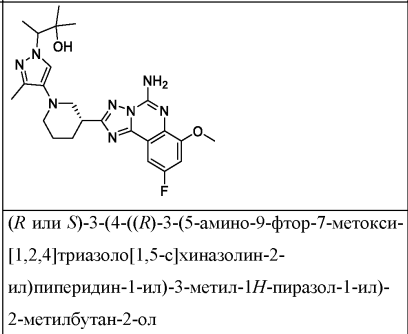
Для соединения примера 82: LCMS ($C_{24}H_{29}FN_8O_2$) (ES, m/z): 481 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,89 (s, 2H), 4,36 (t, J=8,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,68 (dd, J=11,5, 3,6 Гц, 1H), 3,38 (tt, J=7,5, 3,8 Гц, 2H), 2,95 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,67 (td, J=11,3, 4,4 Гц, 1H), 2,40-2,07 (m, 3H), 1,99-1,73 (m, 7H), 0,88 (s, 3H).

Для соединения примера 83: LCMS ($C_{24}H_{29}FN_8O_2$) (ES, m/z): 481 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,97 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,35 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 2H), 2,95 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,67 (td, J=11,2, 4,5 Гц, 1H), 2,39-2,10 (m, 3H), 2,00-1,74 (m, 7H), 0,88 (s, 3H).

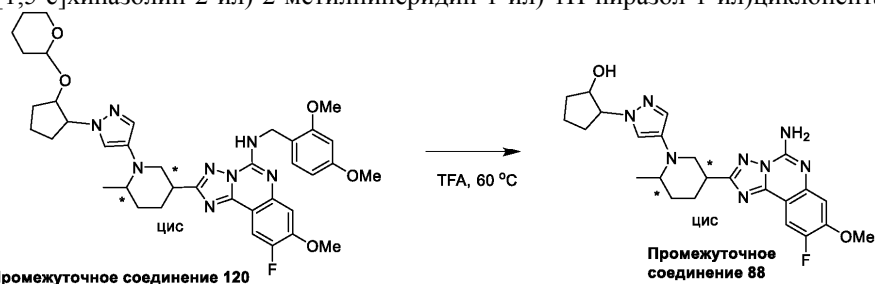
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 23 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 82 и соединения примера 83, из соответствующих промежуточных соединений и исходных веществ. В каждом случае SFC разделение проводили на смеси промежуточных соединений, образованной на первой стадии. SFC условия выделения таких промежуточных соединений показаны с соответствующими конечными продуктами, образованными на второй стадии.

Таблица 23

Пример	Структура	SFC условия для промежуточного соединения из стадии 1	Наблюд. m/z $[M+H]^+$
	Название		
84		Пик 1; Whelko-1 21 × 250 мм колонка с 50% (MeOH с модификатором 0,2% DIPA) в виде соразворителя	467
	(1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ол		
85		Пик 2; Whelko-1 21 × 250 мм колонка с 50% (MeOH с модификатором 0,2% DIPA) в виде соразворителя	467
	(1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ол		

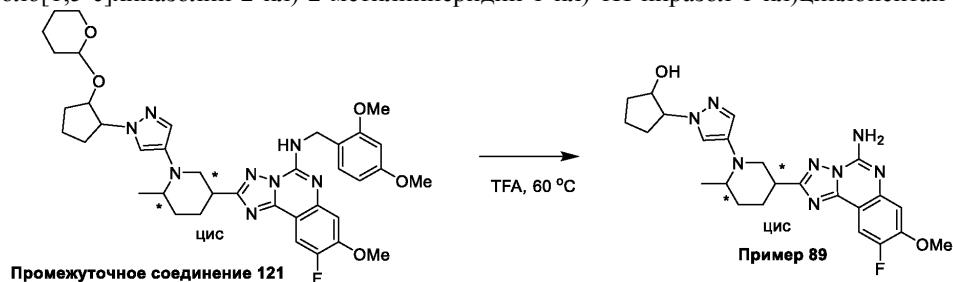
86		Пик 1; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 45% (IPA 1:1 с 483 модификатором 0,2% DIPA) в виде соразвителя
87		Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 45% (IPA 1:1 с 483 модификатором 0,2% DIPA) в виде соразвителя

Пример 88: (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ол



Смесь N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S или 3S,6R)-6-метил-1-(1-((1R или 1S,2R или 2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопентил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-5-амин (промежуточное соединение 120) (5,0 мг, 7,0 мкмоль) в TFA (0,3 мл) нагревали при 60 °C в течение 25 мин. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с элюированием 5% (7 М аммиак в MeOH) в DCM с получением (1R или 1S,2R или 2S)-2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ола. LCMS (C₂₄H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 481 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,35 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,74 (d, J=6,5 Гц, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,32 (d, J=11,0 Гц, 1H), 3,23 (d, J=11,3 Гц, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,13 (d, J=6,7 Гц, 3H).

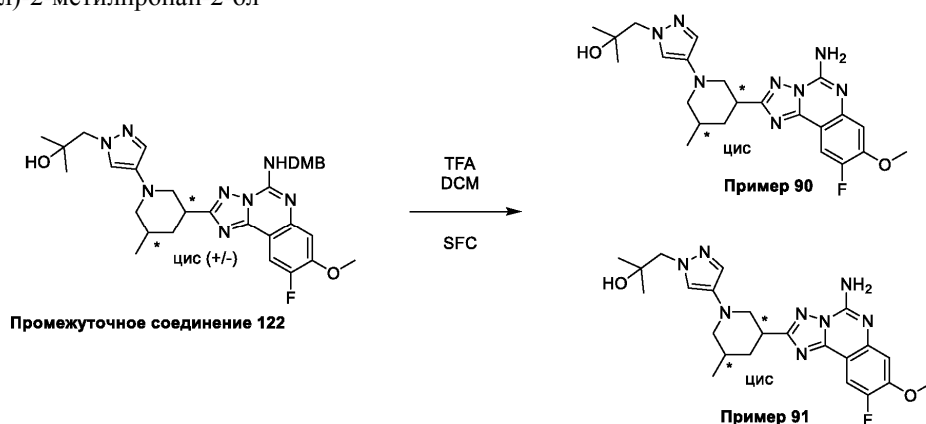
Пример 89: (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ол



Соединение примера 89 получали из промежуточного соединения 121 способом, подобным способу примера 88, с получением (1S или 1R,2S или 2R)-2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хинозолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклопентан-1-ола. LCMS (C₂₄H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 481 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,99 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,36 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,44 (dd, J=11,5, 4,2 Гц, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,22 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,34-2,21

(m, 1H), 2,19 - 1,96 (m, 4H), 1,94-1,62 (m, 6H), 1,12 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 90 и 91: 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

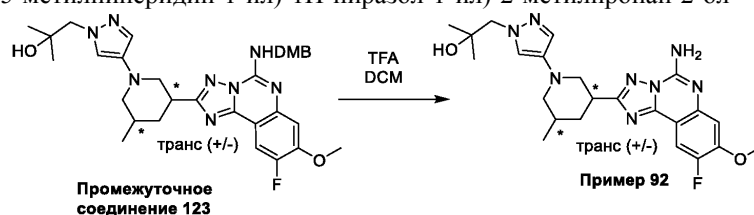


К раствору рац-1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 122) (150 мг, 0,242 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали. Рацемическую смесь получали и расщепляли методом хиральной SFC (Phenomenex Lux-2 4,6×150 мм колонка с 0-40% (EtOH с 0,05% DEA) в качестве соразтворителя) с получением 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (первый элюируемый пик) и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (второй элюируемый пик), что соответствует соединению примера 90 и соединению примера 91, соответственно.

Для соединения примера 90: LCMS ($C_{23}H_{29}FN_8O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 469. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 7,66 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=10,0 Гц, 2H), 6,94 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,38 (br d, J=9,0 Гц, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 2,69 (t, J=11,6 Гц, 1H), 2,32-2,13 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 1H), 1,36 (q, J=12,5 Гц, 1H), 1,14 (s, 6H), 1,00 (d, J=6,6 Гц, 3H).

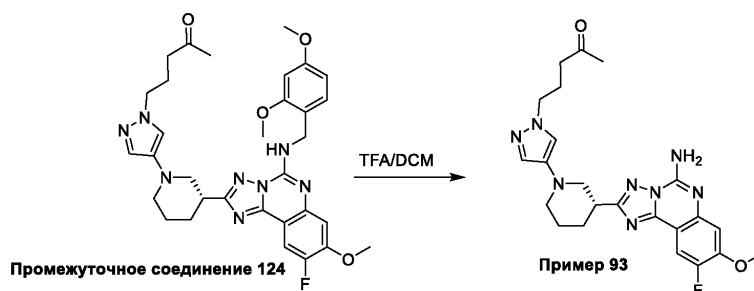
Для соединения примера 91: LCMS ($C_{23}H_{29}FN_8O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 469. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 7,68 (d, J=10,8 Гц, 1H), 7,37 (d, J=19,1 Гц, 2H), 6,98 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,42 (br d, J=10,3 Гц, 1H), 3,34-3,26 (m, 2H), 2,77 (t, J=11,6 Гц, 1H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,99 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 1,40 (q, J=12,5 Гц, 1H), 1,19-1,09 (m, 7H), 1,02 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Пример 92: рац-1-(4-((3R,5R или 3S,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



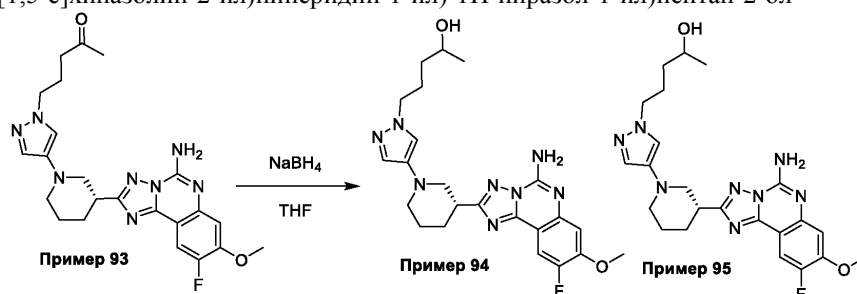
К раствору 1-(4-((3R,5R и 3S,5S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 123) (20 мг, 0,032 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 45°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода (с 0,1% TFA в качестве модификатора) в качестве элюента) с получением 1-(4-((3R,5R и 3S,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS ($C_{23}H_{29}FN_8O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 469. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 8,02-7,90 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 4,22 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,57-3,47 (m, 1H), 3,11 (t, J=11,0 Гц, 1H), 2,54 (brd, J=13,7 Гц, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,17 (s, 6H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 93: (R)-5-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-он



К перемешиваемой смеси TFA (0,5 мл) в DCM (0,5 мл) добавляли (R)-5-(4-(3-(5-((2,4-диметоксibenзил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-он (промежуточное соединение 124) (28,0 мг, 0,0450 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода (с 0,1% TFA в качестве модификатора) в качестве элюента) с получением (R)-5-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-она. LCMS (C₂₃H₂₇FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 467. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,90 (d, J=10,96 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,45 Гц, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,05 (t, J=6,80 Гц, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,39 (br d, J=11,84 Гц, 1H), 2,95 (t, J=11,18 Гц, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 2,44 (t, J=7,02 Гц, 2H), 2,28 (br d, J=9,21 Гц, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,02 (квint., J=7,02 Гц, 2H), 1,81-1,95 (m, 3H).

Пример 94 и 95: (S или R)-5-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-ол и (R или S)-5-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-ол



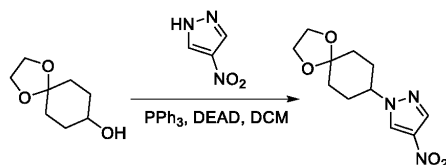
К перемешиваемой смеси (R)-5-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-она (соединение примера 93) (15,0 мг, 0,0320 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaBH₄ (2,4 мг, 0,064 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Рацемическую смесь гасили 1 M водной HCl (2 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×30 мл) и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, а затем растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода (с 0,1% TFA в качестве модификатора) в качестве элюента) с получением (S или R)-5-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-ола и (R или S)-5-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)пентан-2-ола, что соответствует соединению примера 94 и соединению примера 95, соответственно.

Для соединения примера 94: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 469. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,94 (d, J=10,83 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,63 Гц, 1H), 4,19 (br t, J=7,10 Гц, 2H), 4,08-4,00 (m, 4H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,36 (t, J=1,68 Гц, 1H), 2,40 (br s, 1H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,17 (d, J=6,26 Гц, 3H).

Для соединения примера 95: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 469. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,95 (d, J=10,68 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,78 Гц, 1H), 4,11 (t, J=6,87 Гц, 3H), 4,03 (s, 4H), 3,84 - 3,62 (m, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 5H), 3,31 (br s, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,02-1,77 (m, 5H), 1,41 (br d, J=5,80 Гц, 2H), 1,16 (d, J=6,10 Гц, 3H).

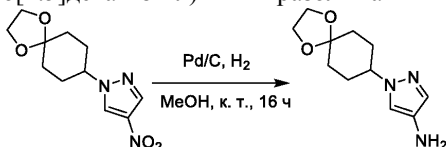
Пример 96 и пример 97: рац-(1r,4s или 1r,4r)-4-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол и рац-(1r,4r или 1r,4s)-4-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол.

Стадия 1: 4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол



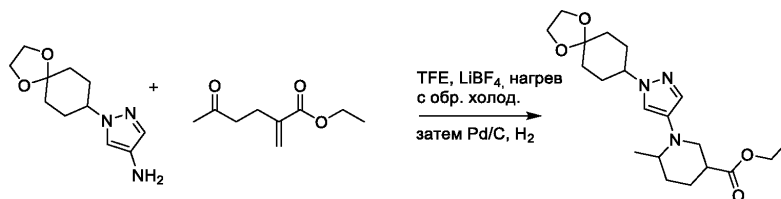
К перемешиваемой смеси 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (5,00 г, 31,6 ммоль), PPh₃ (12,4 г, 47,4 ммоль) и 4-нитро-1H-пиразола (4,29 г, 37,9 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли ди-трет-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилат (18,2 г, 79,0 ммоль) в атмосфере азота и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-25% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразола. LCMS (C₁₁H₁₅N₃O₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 254.

Стадия 2: 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-амин



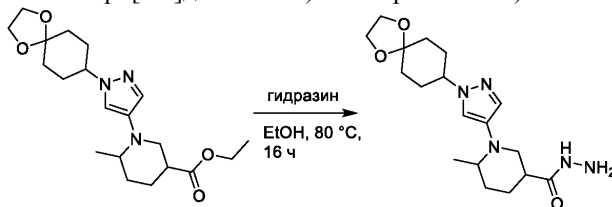
К перемешиваемой смеси 4-нитро-1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразола (5,50 г, 21,7 ммоль) в MeOH (50 мл) и EtOAc (50 мл) добавляли 10% Pd/C (0,462 г, 4,34 ммоль). Смесь продували азотом дважды и перемешивали в атмосфере водорода в течение 6 ч. Смесь фильтровали и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 20-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-амина. LCMS (C₁₁H₁₇N₃O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 224.

Стадия 3: метил-1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилат



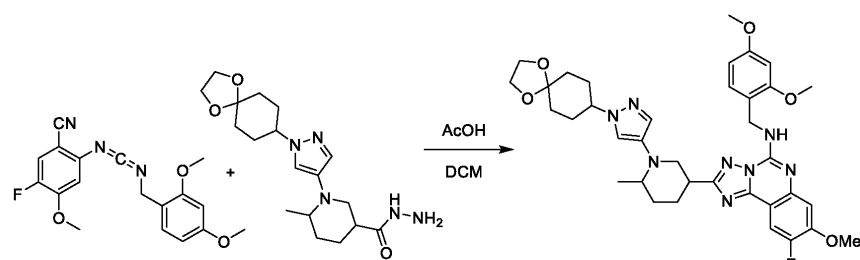
К перемешиваемой смеси 1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-амина (2,14 г, 9,60 ммоль) и тетрафторбората лития (0,600 г, 6,40 ммоль) в TFE (15 мл) добавляли этил-2-метил-5-оксогексаноат (1,00 г, 5,88 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 10 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой сушили (безводный Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. К полученному остатку добавляли MeOH (15 мл) и 10% Pd/C (0,068 г, 0,64 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом дважды, перемешивали в атмосфере водорода в течение 10 ч. Смесь фильтровали, а затем фильтрат концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением этил-1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата. LCMS (C₂₀H₃₁N₃O₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 378.

Стадия 4: 1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид



К перемешиваемой смеси 1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (450 мг, 1,192 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидрат гидразина (382 мг, 11,92 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 10 ч. Смесь концентрировали с получением 1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазида, который использовали без дополнительной очистки. LCMS (C₁₈H₂₉N₅O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 364.

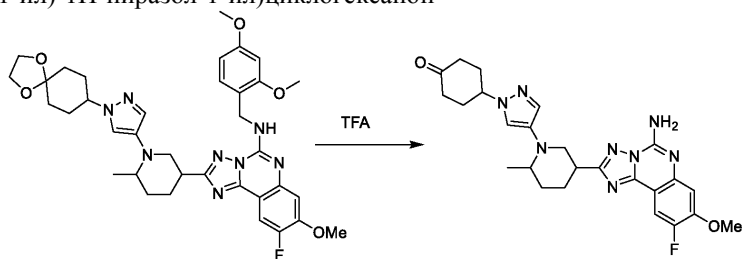
Стадия 5: рац-2-((3R,6S или 3S,6R)-1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-5-амин



Промежуточное соединение 37

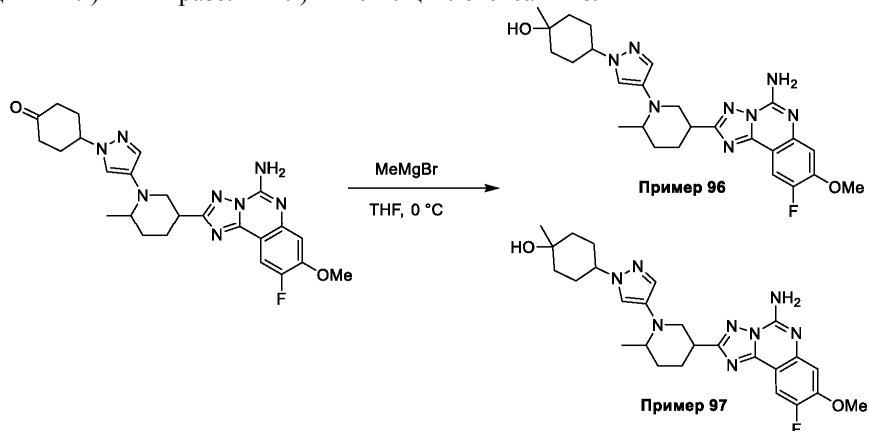
Сосуд объемом 40 мл заполняли 1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазидом (351 мг, 0,967 ммоль) и DCM (2 мл). К такой смеси добавляли AcOH (0,025 мл, 0,44 ммоль), а затем 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (300 мг, 0,879 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 35°C в течение 16 ч. Смесь затем концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-50% EtOAc в петролейном эфире в качестве элюента с получением цис-диастереомера, 2-((3R,6S и 3S,6R)-1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин. LCMS (C₃₆H₄₃FN₈O₅) (ES, m/z) [M+H]⁺ 687.

Стадия 6: 4-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанон



К перемешиваемой смеси 2-((3R,6S и 3S,6R)-1-(1-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (40,0 мг, 0,0580 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали в течение 10 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия. Смесь экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенные органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с EtOAc в качестве элюента с получением рац-4-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанона. LCMS (C₂₅H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺ 493.

Стадия 7: (1r,4s или 1r,4r)-4-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол и (1r,4r или 1r,4s)-4-(4-((2S,5R и 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ол



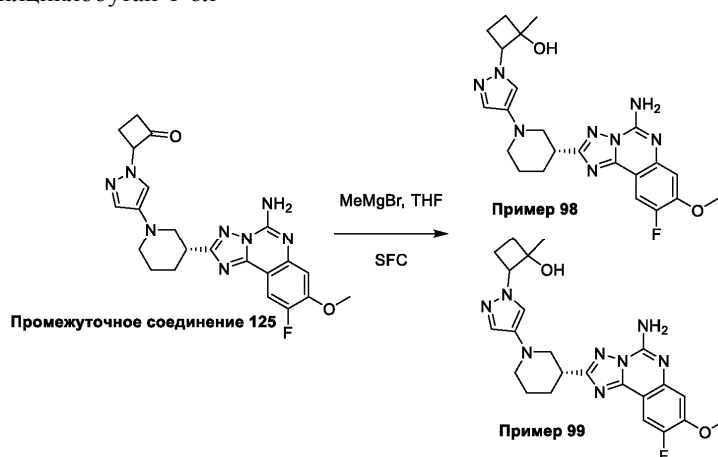
К перемешиваемой смеси рац-4-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанона (18 мг, 0,037 ммоль) в THF (5 мл) добавляли метилмагния бромид (0,122 мл, 0,365 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 12 ч. Рацемическую смесь гасили водным NH₄Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фа-

зой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм × 100 мм с MeCN/вода (с модификатором 0,1% TFA) в качестве элюента) с получением (1*r*,4*s* или 1*r*,4*r*)-4-(4-((2*S*,5*R* и 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ола и (1*r*,4*r* или 1*r*,4*s*)-4-(4-((2*S*,5*R* и 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклогексан-1-ола, что соответствует соединению примера 96 и соединению примера 97.

Для соединения примера 96: ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,18-4,29 (m, 1H), 4,01 (s, 4H), 3,85-3,97 (m, 2H), 3,63-3,65 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 1,90-2,13 (m, 5H), 1,73-1,84 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS (C₂₆H₃₃FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺ 509.

Для соединения примера 97: ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,06 - 4,25 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,84 - 3,98 (m, 2H), 3,65-3,68 (m, 1H), 2,48-2,50 (m, 1H), 2,10-2,32 (m, 3H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,80-1,82 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,21 (d, J=6,8 Гц, 3H). LCMS (C₂₆H₃₃FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺ 509.

Пример 98 и 99: (1*S* или 1*R*,2*S* или 2*R*)-2-(4-((*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ол и (1*R* или 1*S*,2*R* или 2*S*)-2-(4-((*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ол

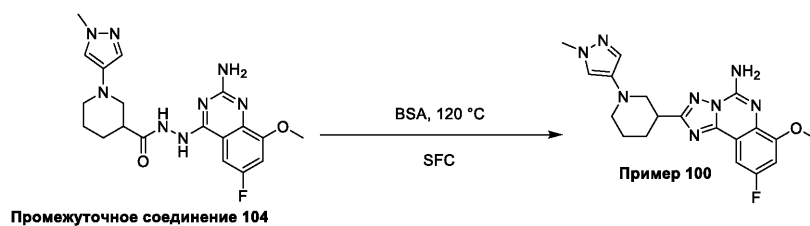


Смесь метилмагния бромид (0,318 мл, 0,955 ммоль, 3 М в диэтиловом эфире) в THF (1,00 мл) охлаждали при 0°C. К смеси добавляли 2-(4-((*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)циклобутанон (промежуточное соединение 125) (86,0 мг, 0,191 ммоль) в THF (1,0 мл) Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. К смеси добавляли воду (3 мл), а затем смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 10% MeOH в DCM в качестве элюента. Изомерную смесь получали методом SFC (OJ-3 100×4,6 мм колонка с 5-40% (MeOH с 0,05% DEA) в виде сорастворителя) с получением (1*S* или 1*R*,2*S* или 2*R*)-2-(4-((*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ола (первый элюируемый пик) и (1*R* или 1*S*,2*R* или 2*S*)-2-(4-((*R*)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-1-метилциклобутан-1-ола (второй элюируемый пик), что соответствует соединению примера 98 и соединению примера 99, соответственно.

Для соединения примера 98: LCMS (C₂₃H₂₇FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 467. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,98 (d, J=10,68 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,48 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,78 (br s, 2H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,96 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,98 (t, J=11,06 Гц, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 3H), 2,06-1,77 (m, 5H), 1,42 (s, 3H).

Для соединения примера 99: LCMS (C₂₃H₂₇FN₈O₂) (ES, m/z) [M+H]⁺: 467. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7,98 (d, J=10,68 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (d, J=7,48 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,78 (br s, 2H), 4,48 - 4,34 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 2H), 2,98 (t, J=11,06 Гц, 1H), 2,76-2,59 (m, 1H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 3H), 2,06-1,77 (m, 5H), 1,42 (s, 3H).

Пример 100: (*R*)-9-фтор-7-метокси-2-(1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин

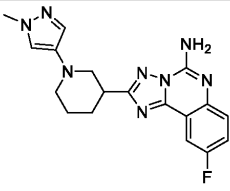
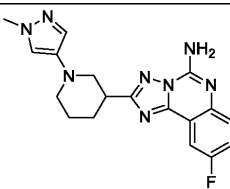





BSA (2 мл, 8,18 ммоль) добавляли к N-(2-амино-6-фтор-8-метоксихиназолин-4-ил)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-карбазиду (промежуточное соединение 104) (25,0 мг, 0,0600 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Растворители затем выпаривали. Полученный остаток разбавляли хлороформом/изопропанолом - 3:1 (5 мл), промывали водным бикарбонатом натрия (насыщенный, 5 мл) и органический слой собирали с применением колонки для разделения фаз (25 мл) и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/вода (с модификатором 0,1% TFA) в качестве элюента). Рацемическую смесь расщепляли методом хирального SFC разделения (OJ-H колонка 21×250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,25% DMEA) в виде соразтворителя) с получением (R или S)-9-фтор-7-метокси-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (соединение примера 100, первый элюируемый пик). LCMS (C₁₉H₂₁FN₈O) (ES, m/z): 397 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 2H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (dd, J=11,5, 3,7 Гц, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,83 (t, J=11,1 Гц, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 2H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 24 получали из соответствующих промежуточных соединений способом, подобным описанному в примере 100, за исключением того, что исходные вещества были энантимерно чистыми, таким образом, SFC разделение не проводили для таких примеров.

Таблица 24

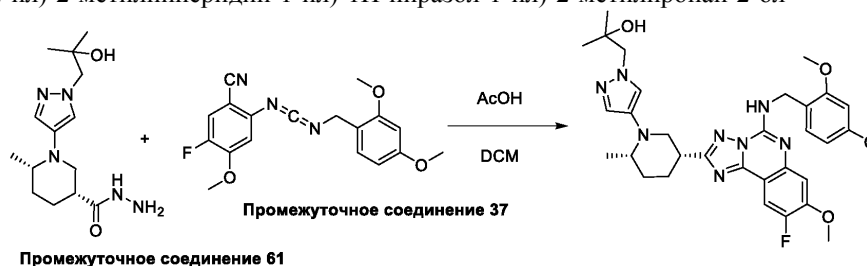
Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
101		385
	(R или S)-8,9-дифтор-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

102		367
<p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-9-фтор-2-(1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
103		385
<p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-7,9-дифтор-2-(1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
104		413
<p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-9-хлор-7-метокси-2-(1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
105		397
<p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-9-хлор-7-метил-2-(1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		
106		383
<p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-9-хлор-2-(1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>		

107		385
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-9,10-дифтор-2-(1-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
108		379
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-9-метокси-2-(1-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

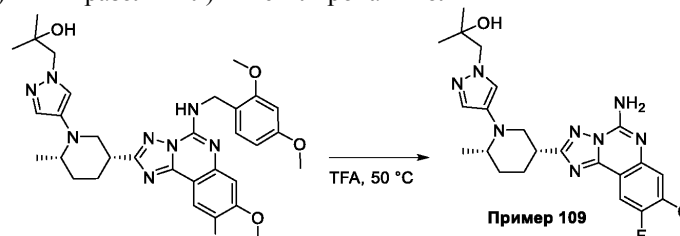
Пример 109: 1-(4-((2*S*,5*R*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: 1-(4-((2*S*,5*R*)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (3*R*,6*S*)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид (промежуточное соединение 61) (1,00 г, 3,39 ммоль), 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)-метил)амино)-5-фтор-4-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 37) (1,21 г, 3,55 ммоль) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексане в качестве элюента с получением 1-(4-((2*S*,5*R*)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS ($C_{32}H_{39}FN_8O_4$) (ES, m/z): 619 $[M+H]^+$. Абсолютная конфигурация продукта стадии 1 была обозначена как (2*S*,5*R*) с применением спектроскопии колебательного кругового дихроизма (VCD) с достоверностью. Анализ проводили при сравнении экспериментальных данных с рассчитанными спектрами VCD и IR продукта с конфигурацией (2*S*,5*R*). Экспериментальный спектр VCD продукта хорошо совпадал с рассчитанным спектром (2*S*,5*R*) над участком 1000-1500 cm^{-1} , что приводило к определению (2*S*,5*R*).

Стадия 2: 1-(4-((2*S*,5*R*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли 1-(4-((2*S*,5*R*)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (962 мг, 1,56 ммоль) и TFA (7 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали. К полученному остатку добавляли 1 М водный HCl (50 мл) и DCM (50 мл). Водный слой промывали DCM (2×50 мл), затем фильтровали. Значение pH водного слоя затем доводили до ~10 при помощи 10М водного NaOH. Водный слой экстрагировали 10% MeOH в DCM (2×100 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а

растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM с получением 1-(4-((2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 109). LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 3,69 (d, J=6,7 Гц, 1H), 3,35 (d, J=3,9 Гц, 1H), 3,20 (dt, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 3,10 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,00 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,70 (d, J=9,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J=4,4 Гц, 9H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 25 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 109, из соответствующего гидразида и карбодимидных промежуточных соединений.

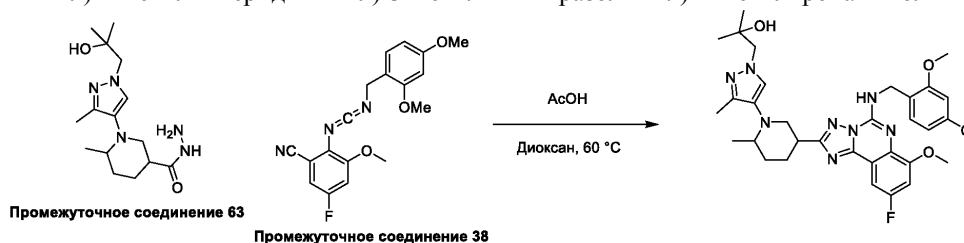
Таблица 25

Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
110		473
	1-(4-((2S,5R)-5-(5-амино-8-хлор-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
111		457
	1-(4-((2S,5R)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
112		453
	1-(4-((2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
113		417
	(R)-7,9-дихлор-2-(1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

Примеры 114-117: 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-

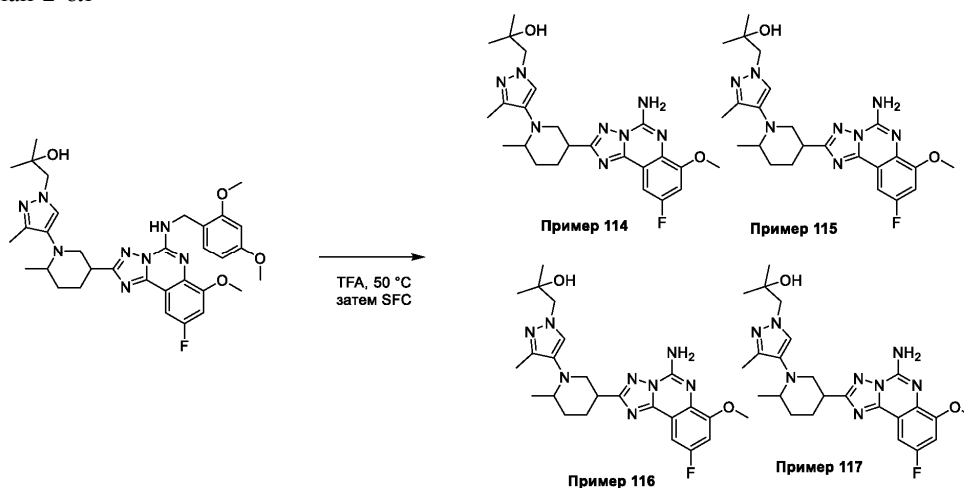
пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: 1-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 2 драма добавляли 1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазид (промежуточное соединение 63) (133 мг, 0,431 ммоль) и 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-3-метоксибензонитрил (промежуточное соединение 38) (140 мг, 0,410 ммоль). К смеси добавляли диоксан (1,6 мл) и уксусную кислоту (24 мкл, 0,41 ммоль), а затем смесь перемешивали и затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь затем оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (2×10 мл) и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 10-100% EtOAc в гексанах с получением 1-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола в виде смеси рацемических диастереомеров. LCMS (C₃₃H₄₂FN₈O₄) (ES, m/z): 633 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли 1-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (80 мг, 0,126 ммоль), а затем TFA (0,13 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 2 ч. Смесь затем концентрировали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/вода с 0,1% TFA в качестве элюента) с получением продукта в виде смеси диастереомеров. Четыре изомера расщепляли методом хирального SFC разделения (IC, 21×250 мм колонка с 35% (2-пропанол с модификатором 0,1% NH₄OH) в качестве сорастворителя) с получением 1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 114, первый элюируемый пик) и 1-(4-((2S или 2R,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 115, второй элюируемый пик) и 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-

метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 116, третий элюируемый пик) и 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 117, четвертый элюируемый пик).

Для соединения примера 114: LCMS (C₂₄H₃₂FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,70 (br s, 2H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 2H), 1,04 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,95 (d, J=12,0 Гц, 3H).

Для соединения примера 115: LCMS (C₂₄H₃₂FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61 (br s, 2H), 7,40 (dd, J=8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (dd, J=11,0, 2,1 Гц, 1H), 4,75 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,25-1,10 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,93 (d, J=11,8 Гц, 3H).

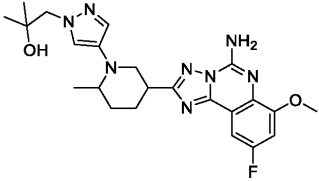
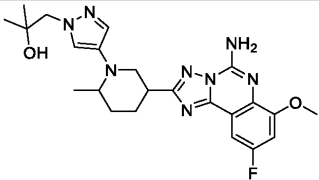
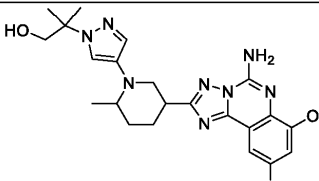
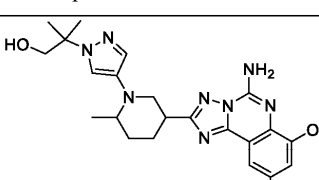
Для соединения примера 116: LCMS (C₂₄H₃₂FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (br s, 2H), 7,41 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,09 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 2H), 1,04 (m, 6H), 0,91 (d, J=6,5 Гц, 3H).

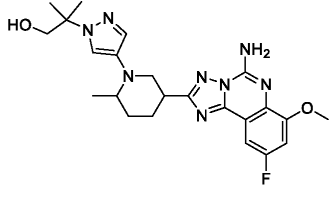
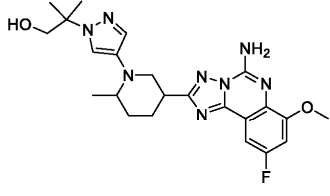
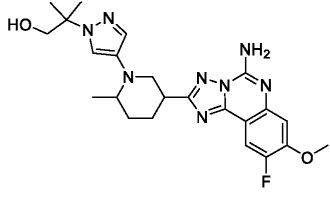
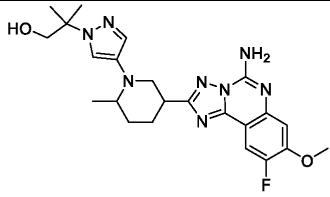
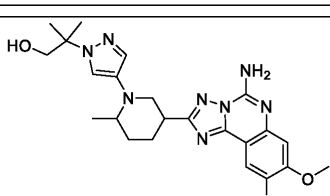
Для соединения примера 117: LCMS (C₂₄H₃₂FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,77 (br s, 2H), 7,43 (dd, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (dd, J=11,1, 2,7 Гц, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,26-3,22 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,24-1,10 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,93 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 26 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединений примеров 114-117, из соответствующего гидразида и карбодимидных промежуточных соединений. Полученные изомерные смеси расщепляли методом разделения SFC.

Таблица 26

Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
118		Пик 1; Lix-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((2R или 2S,5R или 5S)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
119		Пик 2; Lix-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

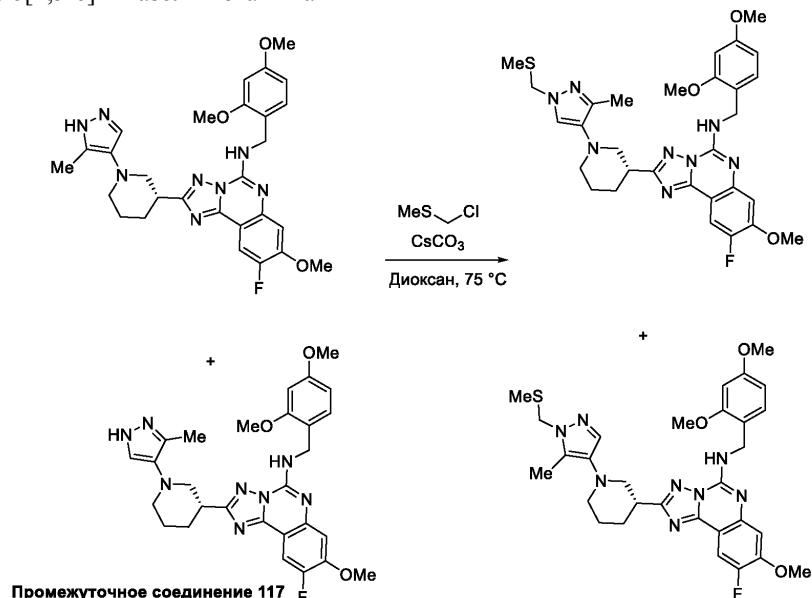
120		Пик 3; Lух-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде состава	469
	1-(4-((2 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	состава	
121		Пик 4; Lух-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде состава	469
	1-(4-((2 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	состава	
122		Пик 1; IC-3 4,6 × 100 мм колонка с 40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в качестве состава	469
	2-(4-((2 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	состава	
123		Пик 2; IC-3 4,6 × 100 мм колонка с 40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в качестве состава	469
	2-(4-((2 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	состава	

124		Пик 3; IC-3 4,6 × 100 мм колонка с 40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в качестве сорастворителя	469
	2-(4-((2 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
125		Пик 4; IC-3 4,6 × 100 мм колонка с 40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в качестве сорастворителя	469
	2-(4-((2 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
126		Пики 1 и 2, перекрытие; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в качестве сорастворителя	469
	<i>rac</i> -2-(4-((2 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
127		Пик 3; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в качестве сорастворителя	469
	2-(4-((2 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
128		Пик 4; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в качестве сорастворителя	469
	1-(4-((2 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

Пример 129 и пример 130: (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1*H*-

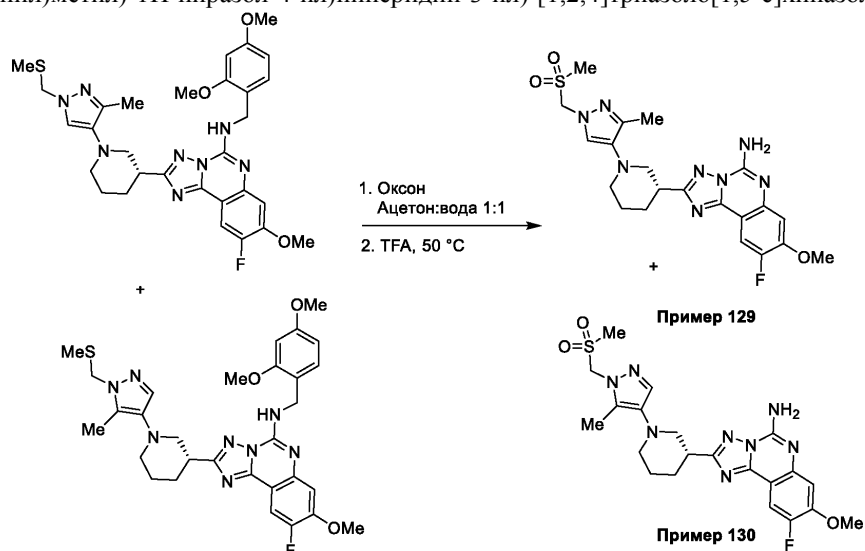
пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин.

Стадия 1: смесь (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилтио)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилтио)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина



Сосуд объемом 1 драм заполняли смесью (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина (промежуточное соединение 117) (391 мг, 0,715 ммоль) и (хлорметил)(метил)сульфана (359 мкл, 4,29 ммоль) в диоксане (7,0 мл). К смеси добавляли карбонат цезия (466 мг, 1,43 ммоль), а затем смесь перемешивали и нагревали при 75°C в течение 60 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой и DCM. Смесь выливали в фазовый разделитель. Слой DCM собирали и концентрировали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента с получением смеси (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилтио)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилтио)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амина. LCMS (C₃₀H₃₅FN₈O₃S) (ES, m/z): 607 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин



Смесь (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилтио)метил)-1H-

пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин и (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилтио)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (328 мг, 0,541 ммоль) растворяли в ацетоне (4 мл) и воде (1,35 мл). К смеси добавляли Oxone® (пероксимоносульфат калия, 665 мг, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь концентрировали с удалением ацетона, разбавляли водой и DCM, а органический слой собирали фазовым разделителем. Органический слой концентрировали. К полученному остатку добавляли TFA (2,08 мл, 27,0 ммоль) и смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли водой и DCM, и слой DCM собирали фазовым разделителем и концентрировали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм, MeCN/вода (с модификатором 0,1% TFA) в качестве элюента) с получением (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(3-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин, TFA (соединение примера 129, первый элюируемый пик) и (R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(5-метил-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин, TFA, (соединение примера 130, второй элюируемый пик).

Для соединения примера 129: LCMS (C₂₁H₂₅FN₈O₃S) (ES, m/z): 489 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,67 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 3H).

Для соединения примера 130: LCMS (C₂₁H₂₅FN₈O₃S) (ES, m/z): 489 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,87 (dd, J=10,9, 3,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,48 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,32 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,21 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,97-1,71 (m, 3H).

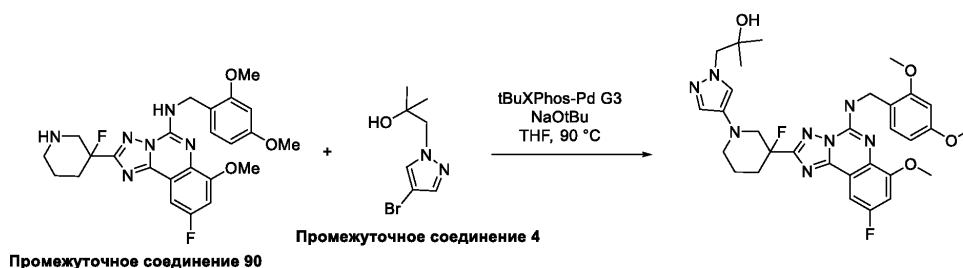
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 27 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 129 и соединения примера 130, из соответствующих промежуточных соединений и коммерчески доступных исходных веществ.

Таблица 27

Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
131		475
	(R)-9-фтор-8-метокси-2-(1-(1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	
132		525
	(R)-2-(1-(3-(диформетил)-1-((метилсульфонил)метил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин	

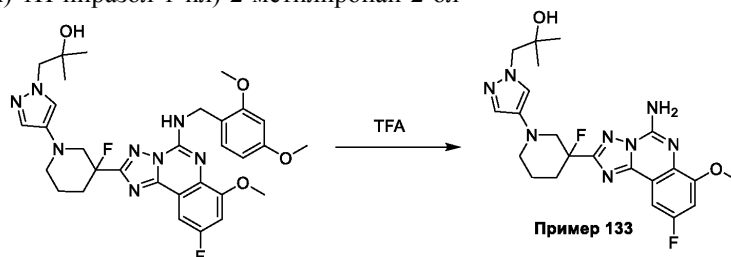
Пример 133: (S или R)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: (S или R)-1-(4-(3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



К реакционному сосуду добавляли (*S* или *R*)-*N*-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-2-(3-фторпиперидин-3-ил)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 90) (78 мг, 0,161 ммоль), 1-(4-бром-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 4) (52,9 мг, 0,241 ммоль), *t*BuXPhos-Pd G3 (38,4 мг, 0,048 ммоль) и трет-бутилат натрия (93 мг, 0,97 ммоль) в THF (3 мл). Смесь продували азотом в течение 10 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-8% MeOH в DCM (с 0,2% NH₄OH) в качестве элюента с получением (*S* или *R*)-1-(4-(3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₃₁H₃₆F₂N₈O₄) (ES, *m/z*): 623 [M+H]⁺.

Стадия 2: (*S* или *R*)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Сцинтилляционный флакон объемом 8 мл заполняли (*S* или *R*)-1-(4-(3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-олом (70,0 мг, 0,112 ммоль) и TFA (750 мкл, 9,73 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 40°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с 0,05 %TFA в качестве элюента) с получением (*S* или *R*)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2 метилпропан-2-ола 2,2,2-трифторацетата. LCMS (C₂₂H₂₆F₂N₈O₂) (ES, *m/z*): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 2H), 7,48 (dd, *J*=8,3, 2,7 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (d, *J*=0,7 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J*=11,1, 2,8 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,68-3,47 (m, -1H), 3,45 - 3,42 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 1H), 2,84 -2,65 (m, 1H), 2,45-2,18 (m, 2H), 1,99 (d, *J*=9,7 Гц, 1H), 1,80 (dd, *J*=9,0, 4,0 Гц, 1H), 1,03 (d, *J*=2,7 Гц, 6H).

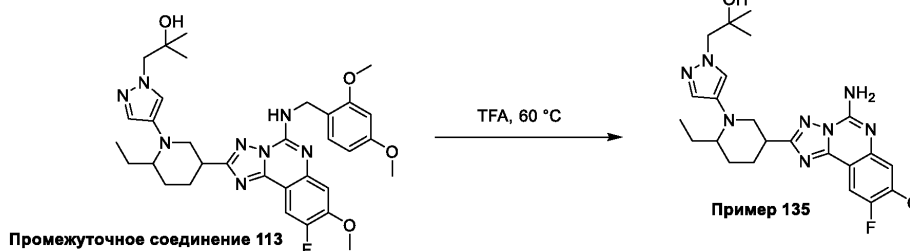
Соединение примера 134 в следующей табл. 28 получали из промежуточного соединения 91 и соответствующих исходных веществ способом, подобным описанному для получения соединения примера 133.

Таблица 28

Пример	Структура	Наблюд. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название	
134		473
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-1-(4-(3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>c</i>]хиназолин-2-ил)-3-фторпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	

Пример 135: 1-(4-((2*R* или 2*S*,5*S* или 5*R*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-

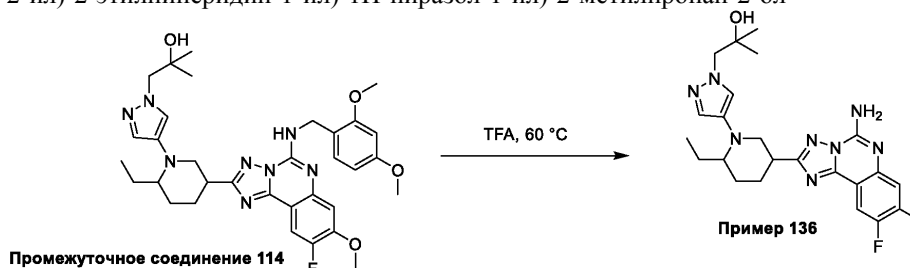
с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Смесь 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 113) (28,0 мг, 0,0440 ммоль) в TFA (50,5 мг, 0,443 ммоль) нагревали при 60°C в течение 1 ч. Растворители выпаривали и полученный остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм MeCN/H₂O с 0,1%TFA в качестве элюента) с получением 1-(4-((2R или 2S,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола.

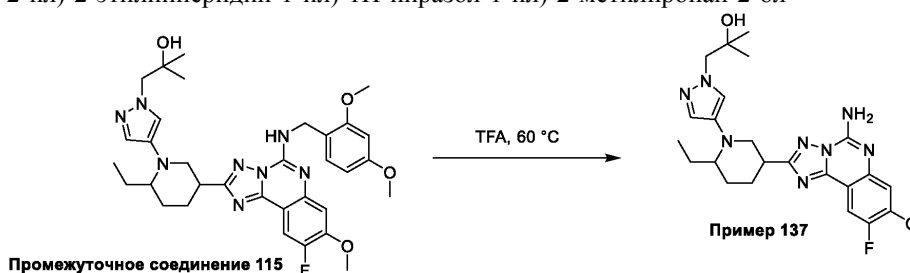
LCMS (C₂₄H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,97-7,89 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,08-3,92 (m, 5H), 3,72-3,57 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 1H), 2,31-2,14 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,75-1,56 (m, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,94 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 136: 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



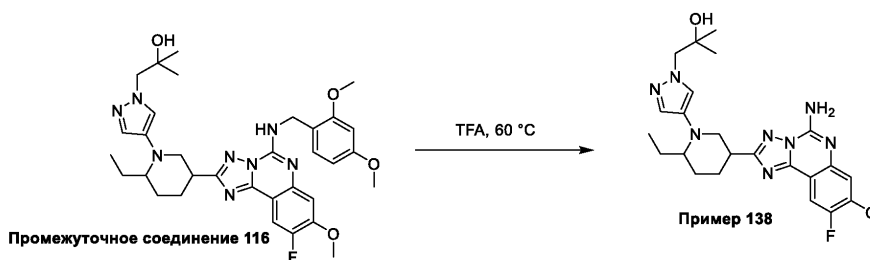
Соединение примера 136 получали из промежуточного соединения 114 способом, подобным описанному для получения соединения примера 135. LCMS (C₂₄H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,93 (d, J=11,9 Гц, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 5H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,32-2,15 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 137: 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Соединение примера 137 получали из промежуточного соединения 115 способом, подобным описанному для получения соединения примера 135. LCMS (C₂₄H₃₁FN₈O₂) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 4,14 (d, J=20,7 Гц, 3H), 3,98 (d, J=12,7 Гц, 4H), 3,72-3,54 (m, 2H), 2,56 (d, J=16,8 Гц, 1H), 2,45 (d, J=20,5 Гц, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 1H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,56-1,43 (m, 1H), 1,19 (s, 6H), 0,97 (t, J=7,3 Гц, 3H).

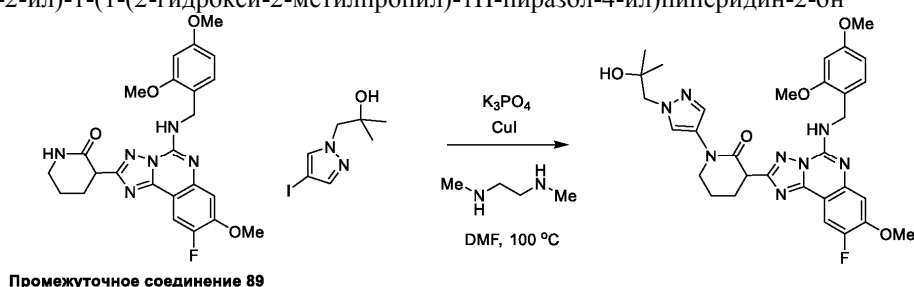
Пример 138: 1-(4-((2S или 2R,5S или 5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-этилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Соединение примера 138 получали из промежуточного соединения 116 способом, подобным описанному для получения соединения примера 135. LCMS ($C_{24}H_{31}FN_8O_2$) (ES, m/z): 483 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,13 (s, 1H), 7,86 (d, J=13,4 Гц, 2H), 7,21 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,15 (d, J=13,4 Гц, 3H), 3,99 (d, J=8,8 Гц, 4H), 3,74-3,54 (m, 2H), 2,57 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,50-2,39 (m, 1H), 2,24-2,05 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 1H), 1,18 (s, 6H), 0,97 (t, J=7,5 Гц, 3H).

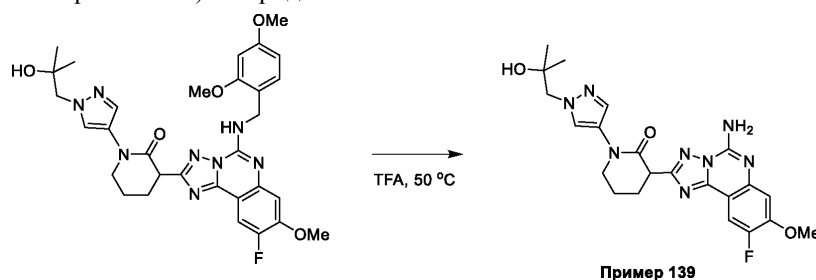
Пример 139: рац-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он.

Стадия 1: рац-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он



В сосуд объемом 20 мл добавляли рац-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-2-он (промежуточное соединение 89) (0,102 г, 0,212 ммоль), 1-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (0,172 г, 0,646 ммоль), йодид меди (I) (42,7 мг, 0,224 ммоль), фосфат калия (267 мг, 1,26 ммоль) и безводный DMF (2,1 мл). Смесь обрызгивали азотом в течение 5 мин. К смеси добавляли N¹,N²-димилэтан-1,2-диамин (0,046 мл, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 2 ч. Смесь получали методом HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/H₂O (с 0,1%TFA) в качестве элюента) с получением рац-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-она. LCMS ($C_{31}H_{35}FN_8O_5$) (ES, m/z): 619 [M+H]⁺.

Стадия 2: рац-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он

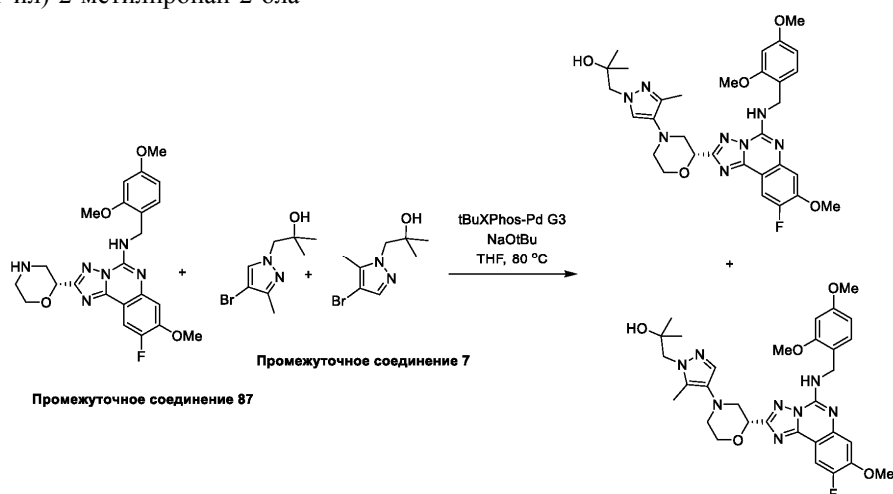


В сосуд объемом 20 мл добавляли рац-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-он (11,9 мг, 0,0192 ммоль) и TFA (0,26 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 50 °C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/H₂O (с 0,1%TFA) в качестве элюента) с получением рац-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиперидин-2-она. LCMS ($C_{22}H_{25}FN_8O_3$) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,18 (t, J=7,8 Гц, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 5H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Пример 140 и пример 141: (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-

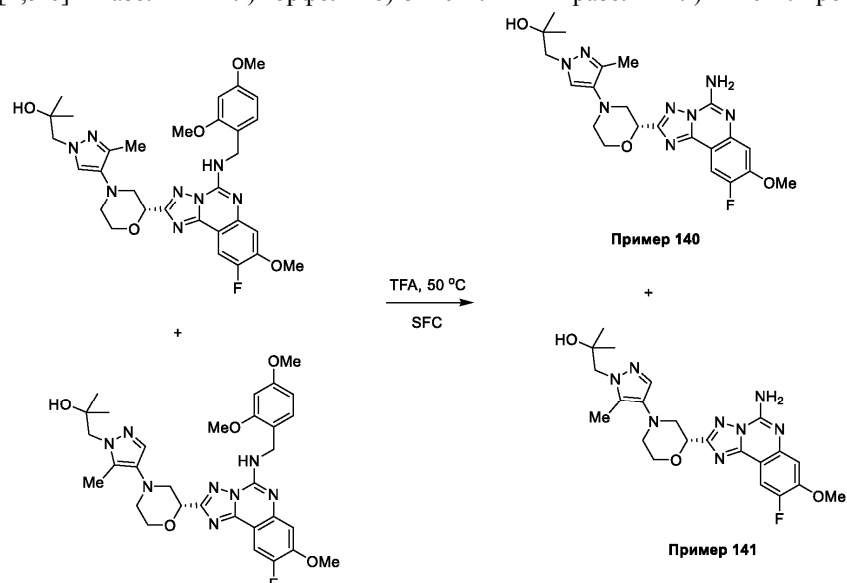
ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол.

Стадия 1: смесь (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола



В сосуд объемом 20 мл добавляли (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(морфолин-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 87) (49,4 мг, 0,105 ммоль), смесь 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 7) (31,0 мг, 0,133 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (33,5 мг, 0,0422 ммоль), трет-бутилат натрия (60,8 мг, 0,633 ммоль) и безводный THF (1,5 мл). Смесь обрызгивали азотом. Смесь затем перемешивали и нагревали при 100°C несколько минут, а затем охлаждали до 23°C и добавляли дополнительное количество THF (1 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 14 ч. Добавляли дополнительные количества смеси 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 7) (42,5 мг, 0,182 ммоль) и tBuXPhos-Pd G3 (33,5 мг, 0,0422 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 8 ч. Смесь разбавляли DCM и MeOH и фильтровали через Celite® (диатомитовая земля). Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах в качестве элюента с получением смеси (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола. LCMS (C₃₁H₃₇FN₈O₅) (ES, m/z): 621 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R)-1-(4-(2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и (R)-1-(4-(2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



В сосуд объемом 4 мл добавляли смесь (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-

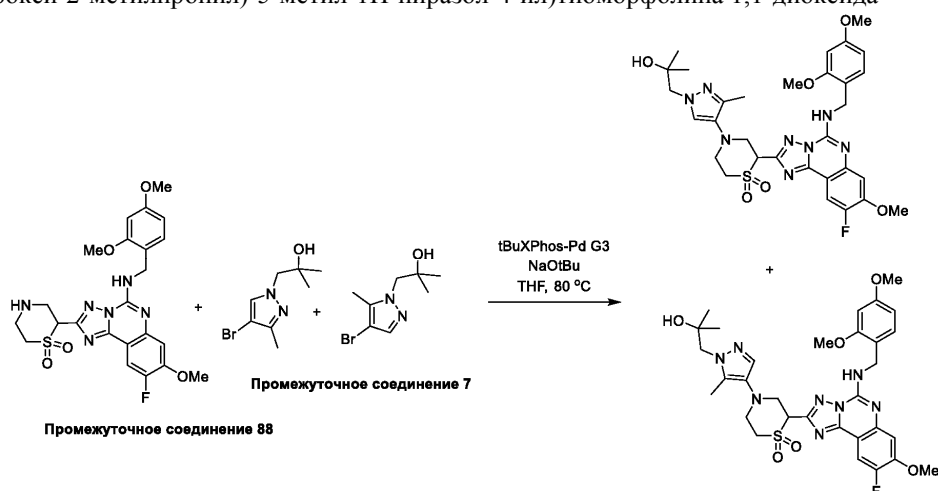
метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (4,6 мг, 0,0074 ммоль) и TFA (0,10 мл). Смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Смесь затем перемешивали и нагревали при 50°C в течение 50 мин. В отдельный сосуд добавляли смесь (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (35,6 мг, 0,0574 ммоль) и TFA (0,78 мл), и такую смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 50 мин. Содержимое двух реакционных сосудов объединяли и концентрировали до остатка. Остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали до остатка. Полученный остаток подвергали методу хирального SFC разделения (Chiral Technologies OJ-H 21×250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя) с получением (R)-1-(4-(2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 140) как пик 1, и второго пика. Второй пик содержал примесь и, таким образом, его очищали методом SFC (Chiral Technologies AS-H 21×250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя) с получением (R)-1-(4-(2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)морфолино)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 141).

Для соединения примера 140: LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₃) (ES, m/z): 471 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,95 (dd, J=10,0, 2,5 Гц, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (td, J=11,1, 2,3 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,72 (td, J=11,5, 3,1 Гц, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Для соединения примера 141: LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₃) (ES, m/z): 471 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,79 (br s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,9 Гц, 1H), 4,95 (dd, J=9,7, 2,6 Гц, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,11 (dd, J=11,5, 10,0 Гц, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,87 (td, J=11,3, 3,1 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Примеры 142-145: (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид.

Стадия 1: смесь 2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и 2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида

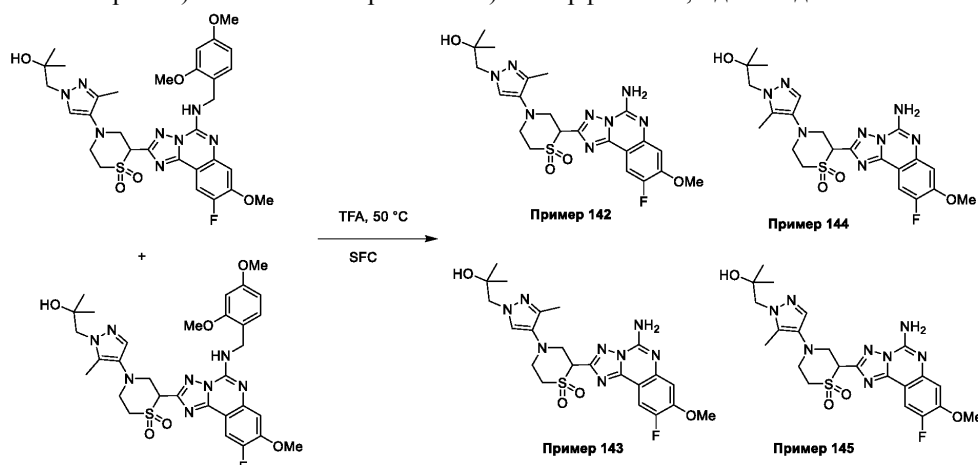


В сосуд объемом 20 мл добавляли рац-2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид (промежуточное соединение 88) (100 мг, 0,194 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (154 мг, 0,194 ммоль), смесь 1-(4-бром-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола и 1-(4-бром-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (промежуточное соединение 7) (140 мг, 0,598 ммоль) и сухой THF (3 мл). Смесь обрызгивали азотом в течение 4 мин. К смеси добавляли трет-бутилат натрия (112 мг, 1,16 ммоль).

Смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали. Полученный

остаток суспендировали в DCM, смешивали с Celite® (диатомитовая земля) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-70% EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах в качестве элюента с получением смеси рац-2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и рац-2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида. LCMS (C₃₁H₃₇FN₈O₆S) (ES, m/z): 669 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксид



В сосуд объемом 20 мл добавляли смесь рац-2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и рац-2-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида (48,1 мг, 0,0719 ммоль) и TFA (0,96 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали до остатка. Полученный остаток суспендировали в MeOH и фильтровали. Фильтрат концентрировали до остатка, который очищали методом SFC (Chiral Technologies AS-H 21×250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя) с получением четырех пиков, которые концентрировали. Каждый пик затем очищали отдельно методом препаративной HPLC с обращенной фазой (Waters SunFire C18 OBD препаративная колонка, 19 мм×100 мм с MeCN/H₂O (с 0,1%TFA) в качестве элюента) с получением конечных продуктов, (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и (R или S)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида и (S или R)-2-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиоморфолина 1,1-диоксида, что отвечает соединению примера 142 (SFC пик 1), соединению примера 143 (SFC пик 2), соединению примера 144 (SFC пик 3), и соединению примера 145 (SFC пик 4), соответственно.

Для соединения примера 142: LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₄S) (ES, m/z): 519 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=10,3, 3,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,53 -3,45 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

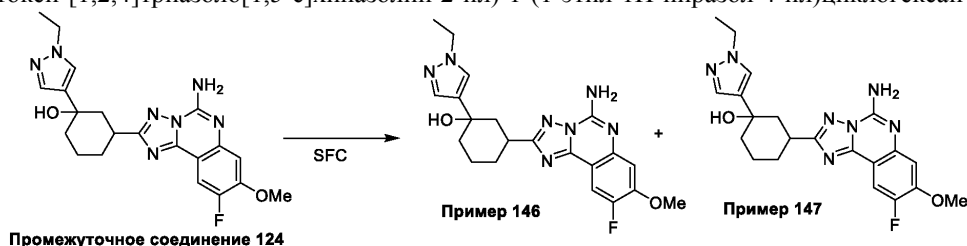
Для соединения примера 143: LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₄S) (ES, m/z): 519 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,88 (br s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=10,3, 3,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,87-3,76 (m, 3H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,53 -3,45 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Для соединения примера 144: LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₄S) (ES, m/z): 519 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (d, J=10,9 Гц, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,96 (dd, J=10,1, 3,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87-3,78 (m, 3H), 3,64-3,54 (m, 3H), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04

(s, 3H).

Для соединения примера 145: LCMS ($C_{22}H_{27}FN_8O_4S$) (ES, m/z): 519 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (499 МГц, DMSO- d_6) δ 7,89 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 7,86 (br s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,20 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,96 (dd, $J=10,1, 3,4$ Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87-3,78 (m, 3H), 3,64-3,54 (m, 3H), 3,51-3,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Пример 146 и пример 147: (1R или 1S,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол и (1S или 1R,3S или 3R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол

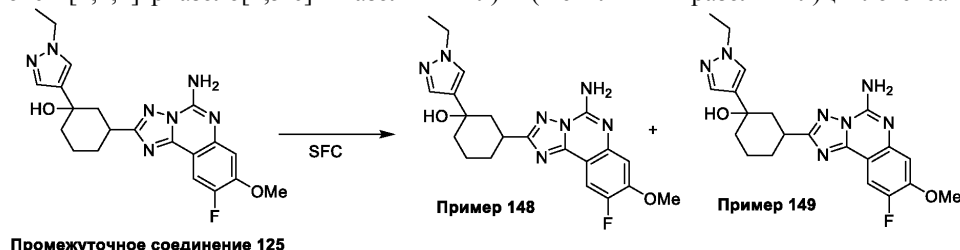


Промежуточное соединение 124 (70,0 мг, 0,170 ммоль) расщепляли методом хиральной SFC (AD 250×30 мм колонка с MeOH (модификатор 0,1% NH_4OH) в качестве соразвителя) с получением (1R или 1S,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола (соединение примера 146, первый элюируемый пик) и (1S или 1R,3S или 3R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола (соединение примера 147, второй элюируемый пик).

Для соединения примера 146: LCMS ($C_{21}H_{24}FN_7O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 426. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ (ppm) 7,81 (s, 1H), 7,59-7,70 (m, 2H), 6,91 (br d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,20 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,88-3,99 (m, 3H), 2,89-3,01 (m, 1H), 2,75 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 2,39 (br d, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 1,88 (brdd, $J=9,9, 3,3$ Гц, 1H), 1,58-1,77 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 1H), 1,42-1,49 (m, 3H).

Для соединения примера 147: LCMS ($C_{21}H_{24}FN_7O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 426. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ (ppm) 7,71-7,87 (m, 2H), 7,64 (d, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 4,20 (q, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,97 (br d, $J=13,2$ Гц, 3H), 2,89-3,05 (m, 1H), 2,73 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,40 (br d, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,99-2,13 (m, 2H), 1,91 (br d, $J=13,2$ Гц, 1H), 1,62-1,79 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 1H), 1,47 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 148 и пример 149: (1S или 1R,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол и (1S или 1R,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол



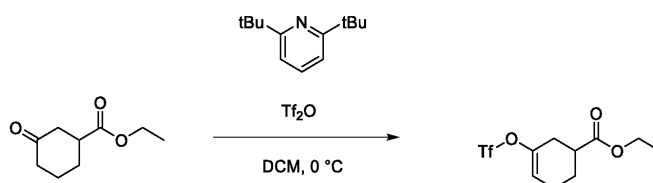
Промежуточное соединение 125 (50,0 мг, 0,120 ммоль) расщепляли методом хиральной SFC (AD 250×30 мм колонка с IPA (модификатор 0,1% NH_4OH) в качестве соразвителя) с получением (1S или 1R,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола (соединение примера 148, первый элюируемый пик) и (1S или 1R,3R или 3S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола (соединение примера 149, второй элюируемый пик).

Для соединения примера 148: LCMS ($C_{21}H_{24}FN_7O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 426. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ (ppm) 7,78-7,94 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01-7,23 (m, 1H), 4,14 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99 (br s, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 2,38 (br d, $J=14,0$ Гц, 1H), 1,92-2,25 (m, 4H), 1,63-1,85 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Для соединения примера 149: LCMS ($C_{21}H_{24}FN_7O_2$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 426. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ (ppm) 7,81 (br s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 4,09-4,20 (m, 2H), 3,96 (br s, 3H), 3,51 (br s, 1H), 2,38 (br d, $J=13,6$ Гц, 1H), 1,96-2,24 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 3H), 1,42 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

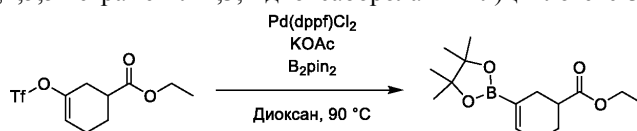
Пример 150: (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-амино-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидроксид-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол.

Стадия 1: этил-3-((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат



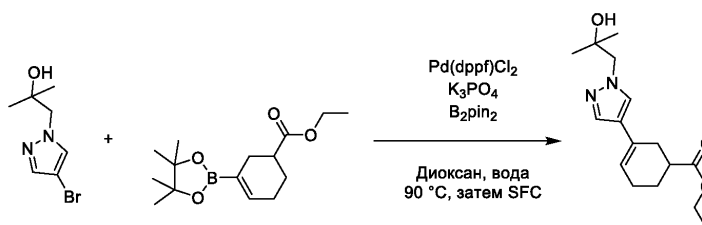
В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2,6-ди-трет-бутилпиридин (11,1 мл, 49,4 ммоль), этил-3-оксочиклогексан-1-карбоксилат (6,32 мл, 35,3 ммоль) и DCE (70,5 мл). Смесь перемешивали и охлаждали при 0°C. К смеси по каплям добавляли 1 М раствор в THF Tf₂O (45,8 мл, 45,8 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 ч смесь концентрировали. К полученному остатку добавляли 1:1 DCM:гексаны (20 мл) и твердые вещества осаждали. Твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрационный кек промывали 1:1 DCM:гексанами. Растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата.

Стадия 2: этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли ацетат калия (3,96 г, 40,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,660 г, 0,808 ммоль), бис(пинаколято)диборон (8,21 г, 32,3 ммоль) и этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (7,08 мл, 26,9 ммоль). Колбу освобождали и повторно трижды заполняли азотом. В колбу добавляли DMA (40 мл). Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в колбу, содержащую диэтиловый эфир (150 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией. Фильтрат промывали водой (3×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, а растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-30% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата. LCMS (C₁₅H₂₅BO₄) (ES, m/z) [M+H]⁺: 281.

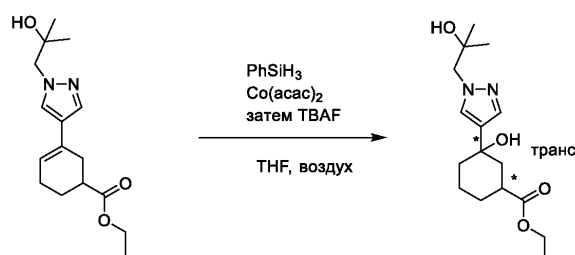
Стадия 3: этил (R или S)-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 4

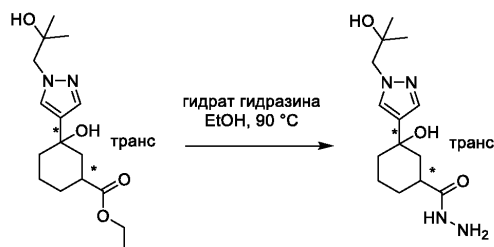
В колбу объемом 100 мл добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,708 г, 0,968 ммоль), K₃PO₄ (15,4 г, 72,6 ммоль), этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (7,12 г, 25,4 ммоль) и 1-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 4) (5,30 г, 24,2 ммоль). В колбу добавляли диоксан (60 мл) и воду (12 мл). Смесь обрызгивали азотом в течение 5 мин. Смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли в EtOAc (10 мл) и фильтровали через Celite® (диатомитовая земля), покрытый безводным сульфатом натрия. Растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-70% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением рацемата. Рацемат расщепляли методом хиральной SFC (ES Industries CCA 21×250 мм колонка, 15% (MeOH с модификатором NH₄OH) в качестве соразтворителя) с получением этил(R или S)-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилата (первый элюируемый пик). LCMS (C₁₆H₂₄N₂O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 293.

Стадия 4: этил(1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилат



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли (R или S)-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогекс-3-ен-1-карбоксилат (933 мг, 3,19 ммоль), ацетилацетонатгидрат кобальта (II) (220 мг, 0,798 ммоль) и THF (50 мл). К смеси добавляли фенилсилан (1,18 мл, 9,57 ммоль) и смесь перемешивали, подвергали действию воздуха при комнатной температуре в течение 5 суток. К смеси добавляли 1 М раствор TBAF (6,38 мл, 6,38 ммоль) в THF. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-10% MeOH в DCM в качестве элюента с получением транс-диастереомера этил(1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилата. LCMS ($C_{16}H_{26}N_2O_4$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 311.

Стадия 5: (1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбазид



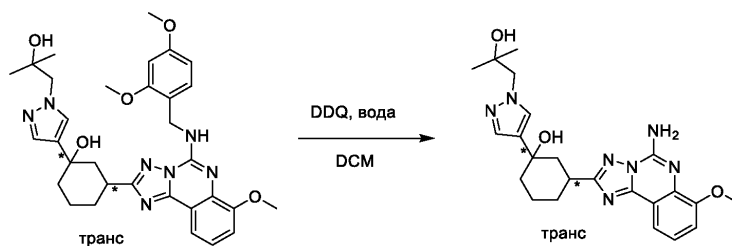
В сосуд объемом 20 мл добавляли этил(1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбоксилат (190 мг, 0,612 ммоль), EtOH (1,5 мл) и гидрат гидразина (0,210 мл, 3,67 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 24 ч. Растворители выпаривали с получением (1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбазида. LCMS ($C_{14}H_{24}N_2O_4$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 297.

Стадия 6: (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол



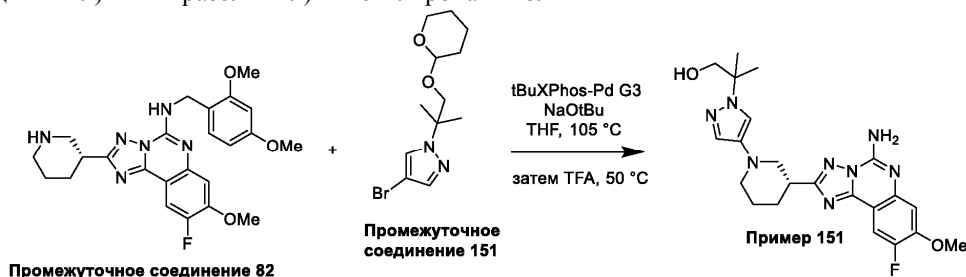
Звездочки (*) в вышеуказанной схеме означают хиральные центры. В сосуд объемом 20 мл добавляли (1R,3R или 1S,3S)-3-гидрокси-3-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-карбазид (70,0 мг, 0,236 ммоль), 2-(((2,4-диметоксибензил)имино)метил)амино)-5-фтор-3-метоксибензонитрил (105 мг, 0,307 ммоль), диоксан (0,5 мл) и AcOH (7 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 65°C в течение 2 ч. Растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc:EtOH (3:1) в гексанах в качестве элюента с получением (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола. LCMS ($C_{32}H_{39}N_7O_5$) (ES, m/z) $[M+H]^+$: 602.

Стадия 7: (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-амино-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-c]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли DDQ (30,3 мг, 0,133 ммоль) и DCM (1,0 мл). Смесь охлаждали при 0°C. К смеси добавляли воду (0,05 мл). К смеси добавляли (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ол (53,5 мг, 0,089 ммоль) в виде раствора в DCM (1 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч. К смеси добавляли 1 М водный KOH (20 мл), а затем смесь экстрагировали DCM (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-100% EtOAc:EtOH (3:1) в гексане в качестве элюента. Продукт дополнительно очищали методом хиральной SFC (Chiral Technologies OJ-H 21×250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором NH₄OH) в качестве соразтворителя) с получением (1R,3R или 1S,3S)-3-(5-амино-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-1-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1H-пиразол-4-ил)циклогексан-1-ола (соединение примера 150). LCMS (C₂₃H₂₉N₇O₃) (ES, m/z) [M+H]⁺: 452. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,73 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,29 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,10 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,22 (d, J=13,4 Гц, 1H), 2,09 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,98-1,84 (m, 3H), 1,73-1,58 (m, 3H), 1,16-0,89 (m, 9H).

Пример 151: (R)-2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол



В сосуд объемом 20 мл добавляли (R)-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 82) (400 мг, 0,857 ммоль), третбутилат натрия (330 мг, 3,43 ммоль), 4-бром-1-(2-метил-1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропан-2-ил)-1H-пиразол (промежуточное соединение 151) (520 мг, 1,72 ммоль), tBuXPhos-Pd G3 (272 мг, 0,343 ммоль) и THF (5,7 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин, закупоривали и нагревали при 105°C в течение 16 ч. Рацемическую смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Органический слой собирали фазовым разделителем. Растворители выпаривали. К полученному остатку добавляли TFA (3,8 мл, 49 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Растворители выпаривали и к полученному остатку добавляли DCM (10 мл) и 7 М раствор аммиака в MeOH (1,07 мл, 7,52 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь промывали водой, затем соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители фильтрата выпаривали. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с 0-40% MeOH в DCM в качестве элюента с получением (R)-2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ола (соединение примера 151). LCMS (C₂₂H₂₇FN₈O₂) (ES, m/z): 455 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, J=10,7 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,14 (dd, J=12,0, 3,5 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=26,2, 11,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,66 (dt, J=9,9, 5,9 Гц, 1H), 3,57-3,46 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,30-2,02 (m, 3H), 1,59 (s, 6H).

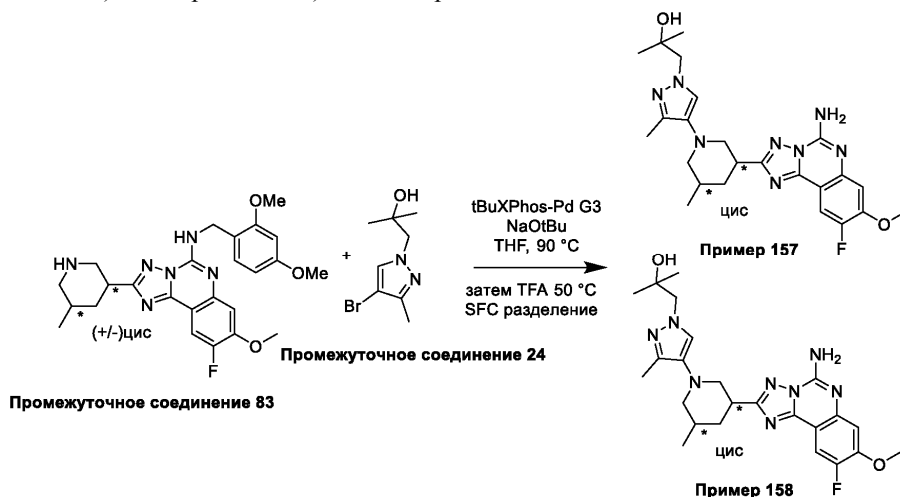
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 29 получали из соответствующего исходного арилгалогенида и аминовых промежуточных соединений способом, подобным описанному для получения соединения примера 151.

Таблица 29

Пример	Структура	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название	
152		469
	(R)-4-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилбутан-2-ол	
153		491
	(R)-1-(4-(3-(5-амино-8-(дифторметокси)-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
154		505
	(R)-1-(4-(3-(5-амино-8-(дифторметокси)-9-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	
155		483
	рацемический, транс-2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	
156		469
	рацемический, транс-2-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	

Пример 157 и пример 158: 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-

метилпиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

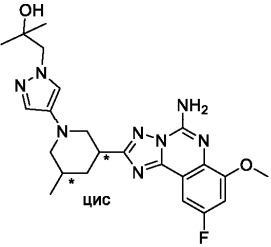
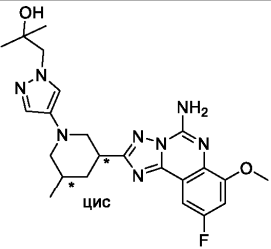


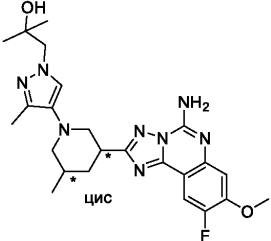
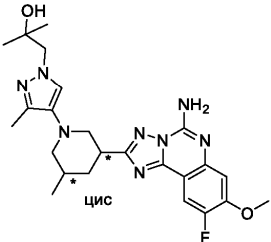
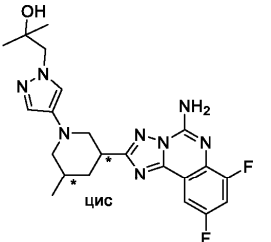
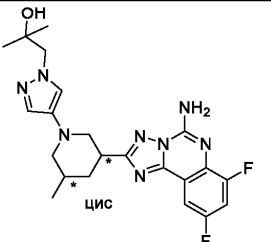
Сосуд для микроволнового облучения объемом 20 мл, оборудованного мешалкой, заполняли рац,цис-N-(2,4-диметоксибензил)-9-фтор-8-метокси-2-(5-метилпиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амином (промежуточное соединение 83) (400 мг, 0,832 ммоль) и THF (5,20 мл). К смеси добавляли 1-(4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (промежуточное соединение 24) (388 мг, 1,67 ммоль), а затем $t\text{BuXPhos-Pd G3}$ (264 мг, 0,333 ммоль) и трет-бутилат натрия (320 мг, 3,33 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Сосуд затем закупоривали новой пробкой и нагревали при $90\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 16 ч. Реакцию охлаждали, гасили насыщенным хлоридом аммония (1 мл) и добавляли целит. Двухфазную смесь фильтровали через целит, покрытый безводным MgSO_4 , и растворители фильтрата концентрировали. Полученный остаток растворяли в TFA (3,2 мл, 42 ммоль) и нагревали при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 3 ч. Рацемическую смесь охлаждали, разбавляли DCM и гасили насыщенным водным NaHCO_3 . Двухфазную смесь разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали, а растворители фильтрата концентрировали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-20% MeOH в DCM в качестве элюента. Очищенный продукт затем подвергали хиральному SFC разделению (Chiral Technologies AD-H 21×250 мм колонка с 30% (IPA с модификатором 0,1% NH_4OH) в виде сорастворителя) с получением 1-(4-((3R,5S или 3S,5R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 157, первый элюируемый пик) и 1-(4-((3S,5R или 3R,5S)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (соединение примера 158, второй элюируемый пик).

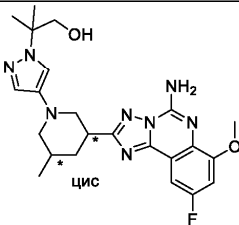
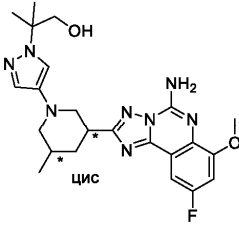
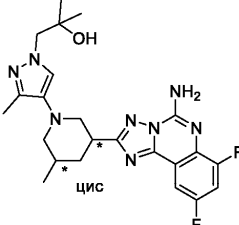
Для соединения примера 157: LCMS ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_8\text{O}_2$) (ES, m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (499 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,46 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,28 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,13 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,64 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,22 (d, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,16 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,38 (q, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,03 (d, $J=3,1$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). Для соединения примера 158: LCMS ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_8\text{O}_2$) (ES, m/z): 483 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (499 МГц, DMSO-d_6) δ 7,87 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,47 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,64 (t, $J=11,3$ Гц, 1H), 2,22 (d, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,16 (t, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,38 (q, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,03 (d, $J=3,1$ Гц, 6H), 0,97 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

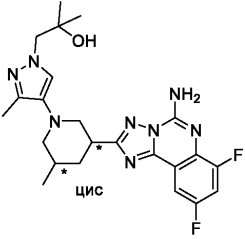
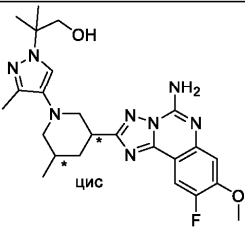
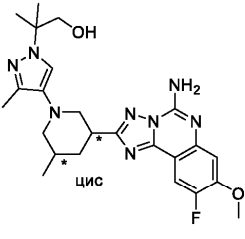
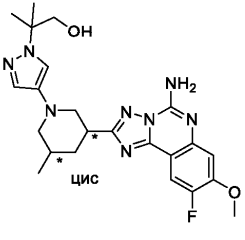
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 30 получали из соответствующего исходного амина и арилгалогенида способом, подобным описанному для получения соединения примера 157 и соединения примера 158, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

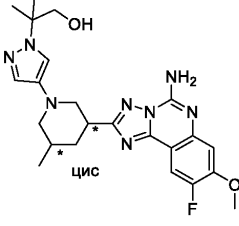
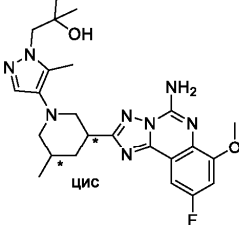
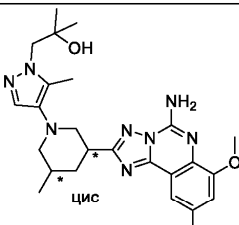
Таблица 30

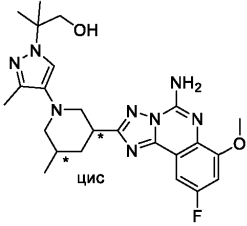
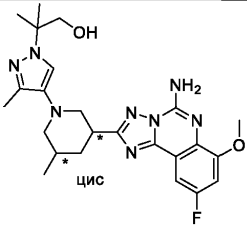
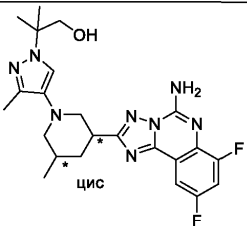
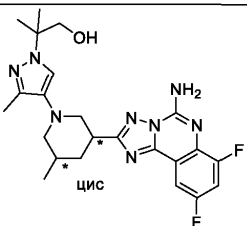
Пример	Структура	SFC условия	Набл. <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	Название		
159		Пик 1; Cellulose-2 30 × 250 мм колонка с 5-15% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		
160		Пик 2; Cellulose-2 30 × 250 мм колонка с 5-15% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	469
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

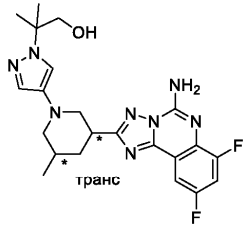
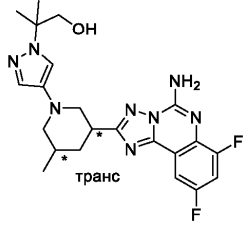
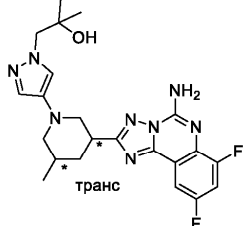
161	 <p>1-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	Пик 1; Cellulose-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-15% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразстворителя	483
162	 <p>1-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i> или 3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	Пик 2; Cellulose-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-15% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразстворителя	483
163	 <p>1-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AS- Н 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразстворителя	457
164		Пик 2; Chiral Technologies AS- Н 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором	457

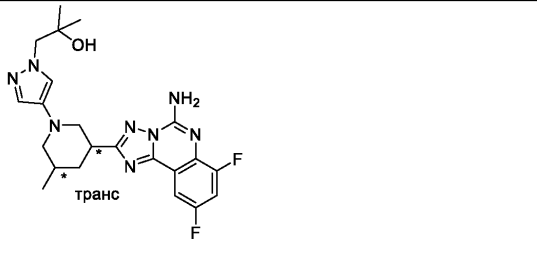
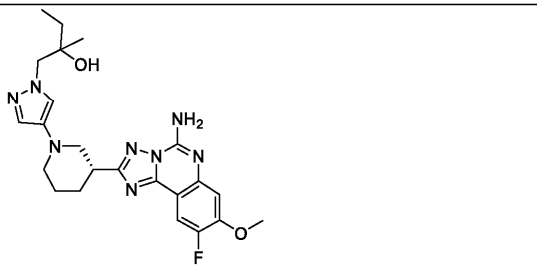
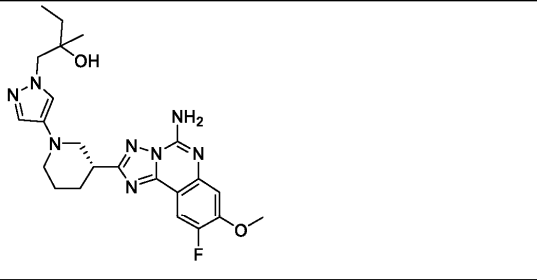
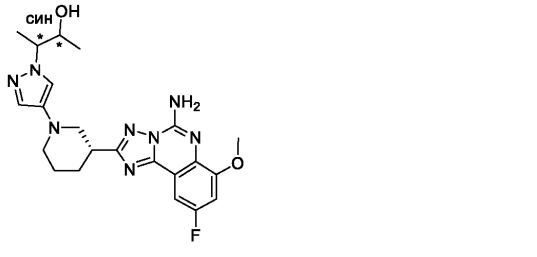
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	0,1% NH ₄ OH в виде соразтворителя	
165		Пик 1; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
	2-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
166		Пик 2; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
	2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
167		Пик 1; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	471
	1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		

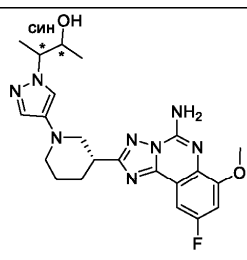
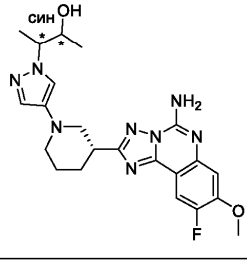
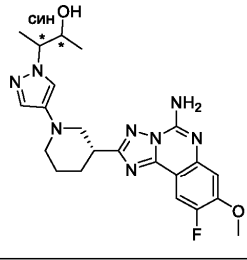
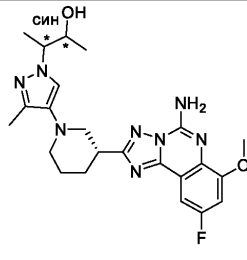
168	 <p>1-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i>) или 3<i>R</i>,5<i>S</i>))-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол</p>	<p>Пик 2; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразвителя</p>	471
169	 <p>2-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i>) или 3<i>S</i>,5<i>R</i>))-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол</p>	<p>Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 0-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя</p>	483
170	 <p>2-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i>) или 3<i>R</i>,5<i>S</i>))-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол</p>	<p>Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 0-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя</p>	483
171	 <p>2-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i>) или 3<i>S</i>,5<i>R</i>))-3-(5-амино-9-фтор-8-</p>	<p>Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде</p>	469

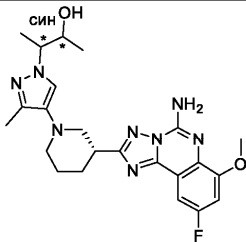
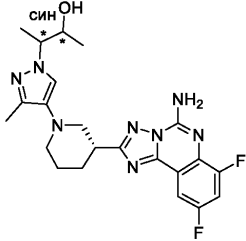
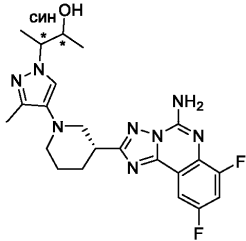
	метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	сорастворителя	
172	 2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол	Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде сорастворителя	469
173	 1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	Пик 1; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	483
174	 1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	Пик 2; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	483

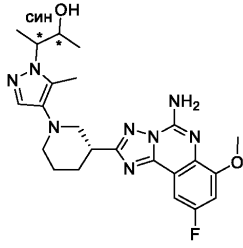
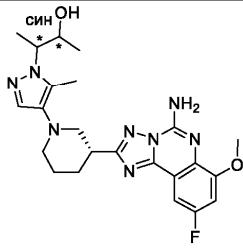
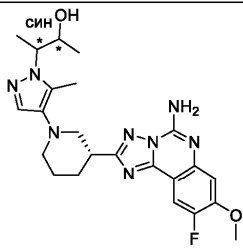
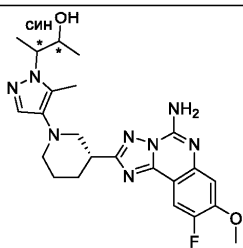
175		Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	483
	2-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
176		Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	483
	2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
177		Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	471
	2-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		
178		Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	471
	2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1-ол		

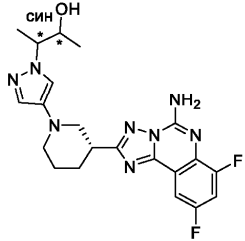
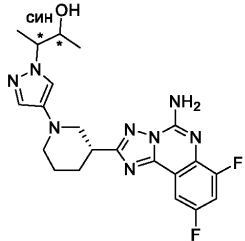
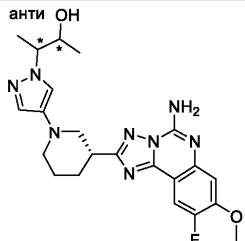
	метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)- 2-метилпропан-1-ол		
179	 <p>транс</p>	Пик 1; Chiral Technologies OJ- H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с 457 модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	
	2-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор- [1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5- метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2- метилпропан-1-ол		
180	 <p>транс</p>	Пик 2; Chiral Technologies OJ- H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с 457 модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	
	2-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор- [1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5- метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2- метилпропан-1-ол		
181	 <p>транс</p>	Пик 1; Chiral Technologies OJ- H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с 457 модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	
	1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор- [1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5- метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2- метилпропан-2-ол		

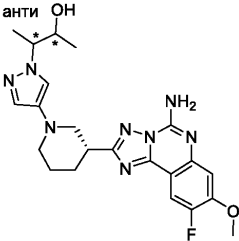
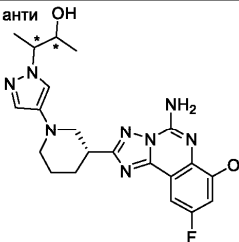
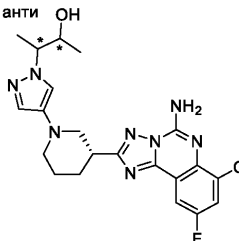
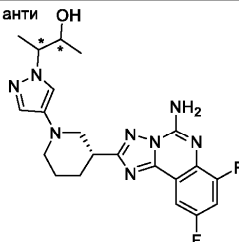
182	 <p>транс</p>	Пик 2; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	457
183		Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразворителя	469
184		Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразворителя	469
185	 <p>син</p>	Пик 1; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	455

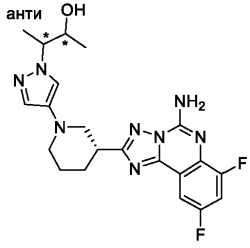
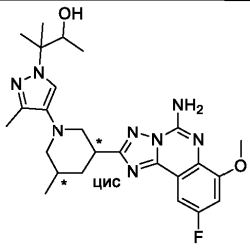
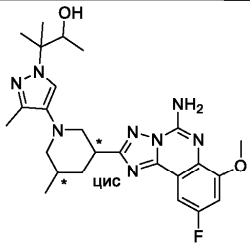
	метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		
186	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
187	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AS-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
188	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies AS-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
189	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-</p>	Пик 1; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде	469

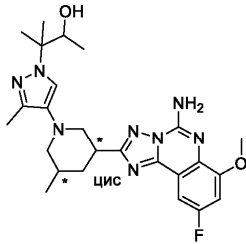
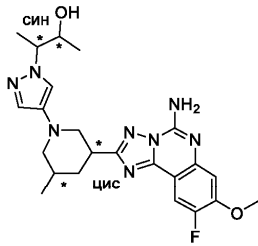
	метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	сорастворителя	
190	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	469
191	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	457
192	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя	457

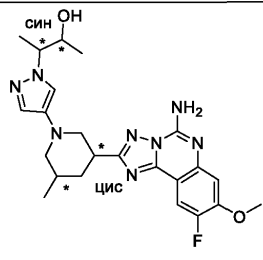
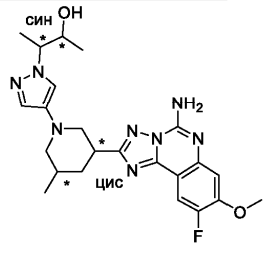
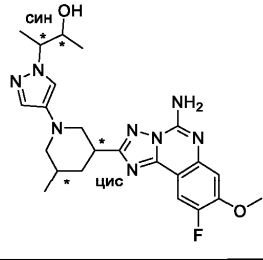
193	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
194	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
195	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies IG 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	469
196		Пик 2; Chiral Technologies IG 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором	469

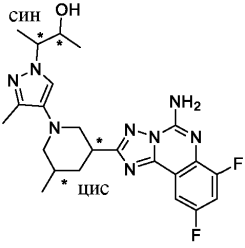
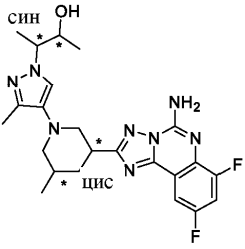
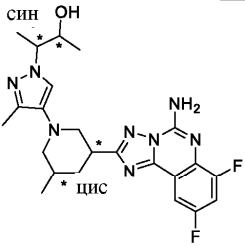
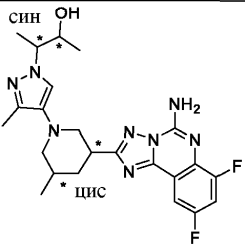
	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	
197	 (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	Пик 1; Chiralpak AS-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	443
198	 (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	Пик 2; Chiralpak AS-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	443
199	 (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	Пик 1; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455

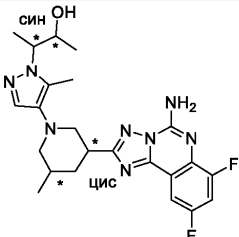
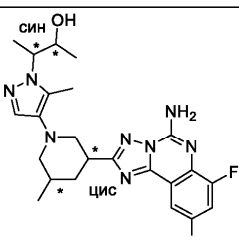
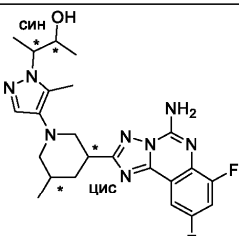
200	<p>анти </p> <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i> или 2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies OJ-N 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
201	<p>анти </p> <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i> или 2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AD-N 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
202	<p>анти </p> <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i> или 2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies AD-N 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	455
203	<p>анти </p> <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i> или 2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiralpak AS-3 4,6 × 100 мм колонка с 0-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразтворителя	443

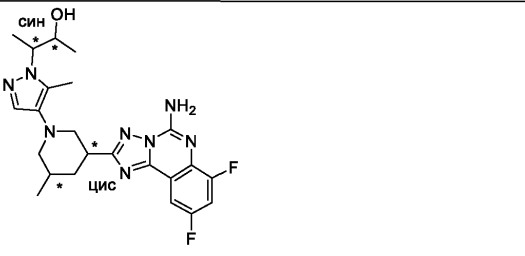
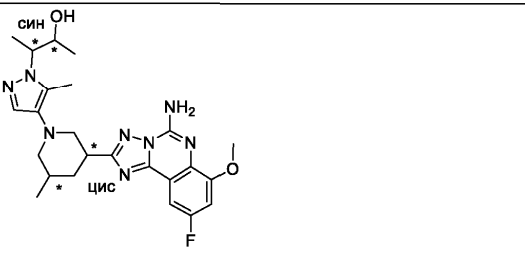
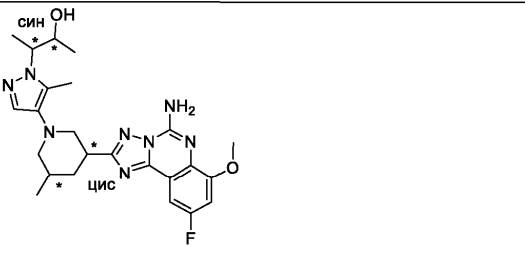
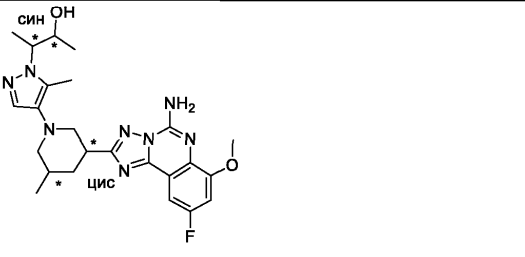
204	 <p>анти</p> <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i> или 2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>Пик 2; Chiralpak AS-3 4,6 × 100 мм колонка с 0-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя</p>	443
205	 <p>цис</p> <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	<p>Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя. Затем пик 1; Chiral Technologies AD-N 21 × 250 мм колонка с 20% (IPA с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразвителя.</p>	497
206	 <p>цис</p> <p>(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	<p>Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя. Затем пик 2; Chiral</p>	497

		Technologies AD- H 21 × 250 мм колонка с 20% (IPA с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде состава растворителя	
207	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((<i>3S,5R</i> или <i>3R,5S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде состава растворителя.	497
208	 <p>(<i>2S,3S</i> или <i>2R,3R</i>)-3-(4-((<i>3R,5S</i> или <i>3S,5R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; ES Industries CC4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде состава растворителя. Затем пик 1; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде состава растворителя	483

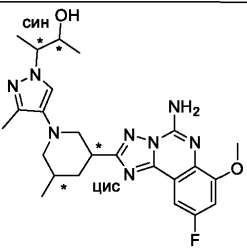
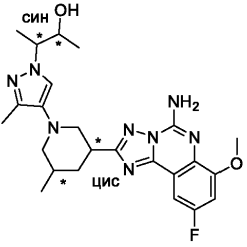
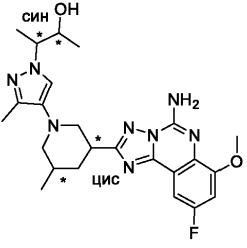
209		Пик 1; ES Industries CC4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя. Затем пик 2; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	483
	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		
210		Пик 2; ES Industries CC4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя.	483
	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		
211		Пик 3; ES Industries CC4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя.	483
	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4] триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		

212	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiral Technologies AD-Н 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
213	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiral Technologies AD-Н 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
214	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i> или 3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил) бутан-2-ол</p>	Пик 3; Chiral Technologies AD-Н 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
215		Пик 4; Chiral Technologies AD-Н 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором	471

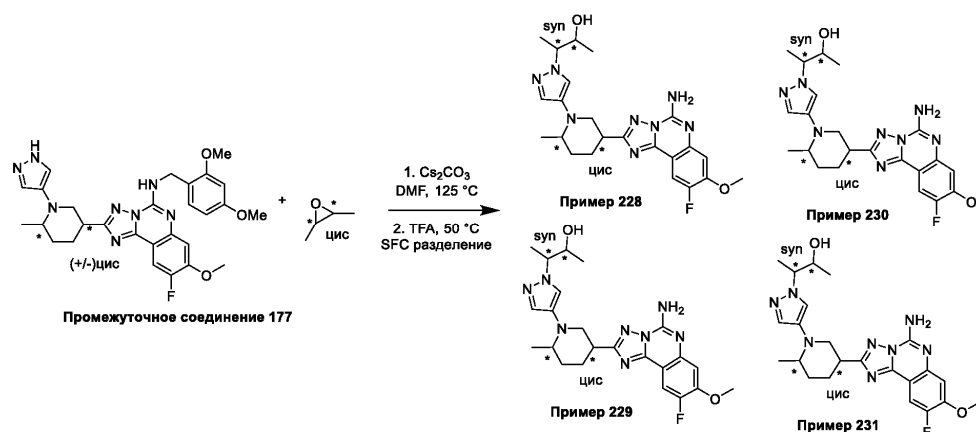
	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	0,05% DEA) в виде соразтворителя.	
216		Пик 1; IG 50 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		
217		Пик 2; IG 50 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		
218		Пик 3; IG 50 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		

219	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i> или 3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 4; IG 50 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	471
220	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	483
221	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	483
222		Пик 3; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в	483

	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	виде соста­в­ри­те­ля.	
223		Пик 4; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде	483
	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	соста­в­ри­те­ля.	
224		Пик 1; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде	483
	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	соста­в­ри­те­ля. Затем пик 1; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде	
		соста­в­ри­те­ля.	

225		Пик 1; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя. Затем пик 2; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (IPA с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя.	483
	<p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((3<i>R</i>,5<i>S</i> или 3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>		
226		Пик 2; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя.	483
	<p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i> или 3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>		
227		Пик 3; Chiral Technologies AD-N 30 × 250 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразвителя.	483
	<p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((3<i>S</i>,5<i>R</i> или 3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-</p>		
	с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол		

Пример 228-231: (2*S*,3*S* или 2*R*,3*R*)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2*S*,3*S* или 2*R*,3*R*)-3-(4-((2*R*,5*S* или 2*S*,5*R*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2*R*,3*R* или 2*S*,3*S*)-3-(4-((2*R*,5*S* или 2*S*,5*R*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2*R*,3*R* или 2*S*,3*S*)-3-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)бутан-2-ол



Стадия 1: смесь диастереомеров (2S,3S и 2R,3R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксibenзил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола.

К раствору N-(2,4-диметоксibenзил)-9-фтор-8-метокси-2-((3R,6S и 3S,6R)-6-метил-1-(1H-пиразол-4-ил)пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин (промежуточное соединение 177) (530 мг, 0,970 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли цис-2,3-диметилоксиран (846 мкл, 9,70 ммоль) и карбонат цезия (1,26 г, 3,88 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 125 °C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Двухфазную смесь разделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои затем промывали водой (2×20 мл) и соевым раствором (1×20 мл). Органический слой сушили над безводным MgSO₄, фильтровали, а растворители выпаривали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 0-20% MeOH в DCM в качестве элюента с получением смеси промежуточных соединений диастереомеров (2S,3S и 2R,3R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-((2,4-диметоксibenзил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола.

Стадия 2: (2S,3S или 2R,3R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2S,3S или 2R,3R)-3-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2R,3R или 2S,3S)-3-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол и (2R,3R или 2S,3S)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол.

В сосуд объемом 20 мл добавляли 3-(4-(5-(5-((2,4-диметоксibenзил)амино)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (475 мг, 0,768 ммоль) и TFA (1,77 мл, 23,0 ммоль). Смесь перемешивали и нагревали при 50 °C в течение 3 ч. Смесь охлаждали при комнатной температуре и растворители выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (10 мл) и гасили 7 M раствором аммиака в MeOH (1,10 мл, 7,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали, промывали твердые вещества MeOH и фильтрат концентрировали. Остаток суспендировали в DCM и фильтровали с удалением оставшихся аммонийных солей. Фильтрат загружали сразу в колонку с силикагелем, элюировали 0-15% MeOH в DCM с получением смеси изомеров. Смесь подвергали хиральному SFC разделению (Phenomenex Lux-2 21×250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя) с получением смеси соединения примера 228 и соединения примера 229 (пик 1), (2R,3R или 2S,3S)-3-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (соединение примера 230, пик 2) и (2R,3R или 2S,3S)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (соединение примера 231, пик 3). Смесь, полученную в пике 1, дополнительно очищали методом разделения SFC (Chiral Technologies AS-H 21×250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя) с получением (2S,3S или 2R,3R)-3-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (соединение примера 228, пик 1) и (2S,3S или 2R,3R)-3-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ола (соединение примера 229, пик 2).

Для соединения примера 228: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=10,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,73 (d, J=5,0 Гц, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,10 (t, J=11,5 Гц, 3H), 2,01 (d, J=21,4 Гц, 3H), 1,70 (d, J=9,1 Гц, 1H), 1,34 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (d,

J=6,1 Гц, 3H).

Для соединения примера 229: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,19 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,98 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,10 (t, J=10,5 Гц, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,72 (s, 1H), 1,43-1,30 (m, 3H), 1,03 (d, J=3,4 Гц, 3H), 0,92 (d, J=3,0 Гц, 3H).

Для соединения примера 230: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=11,0 Гц, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,71 (d, J=9,9 Гц, 1H), 3,18 (dd, J=6,4, 4,4 Гц, 1H), 3,09 (t, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (d, J=22,2 Гц, 3H), 1,70 (d, J=10,4 Гц, 1H), 1,38-1,31 (m, 3H), 1,03 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,95-0,89 (m, 3H).

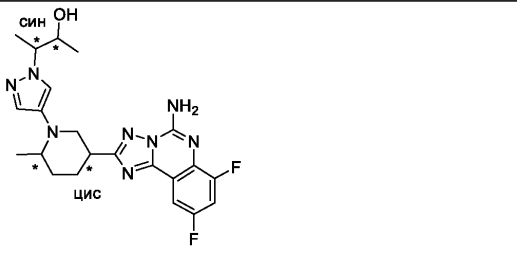
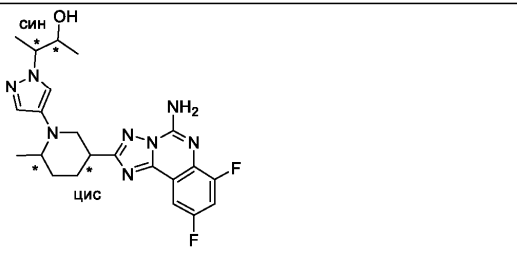
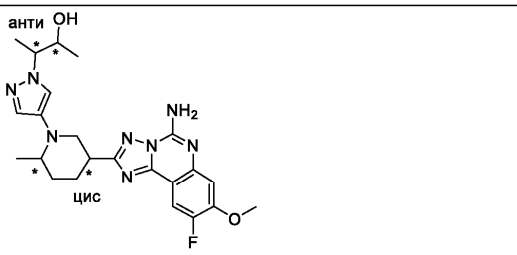
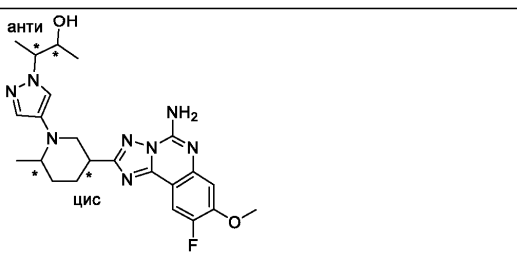
Для соединения примера 231: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (d, J=6,7 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,73 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (d, J=5,2 Гц, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,10 (t, J=11,0 Гц, 1H), 2,01 (d, J=21,8 Гц, 3H), 1,70 (d, J=9,6 Гц, 1H), 1,33 (d, J=5,7 Гц, 3H), 1,03 (d, J=5,4 Гц, 3H), 0,92 (d, J=5,0 Гц, 3H).

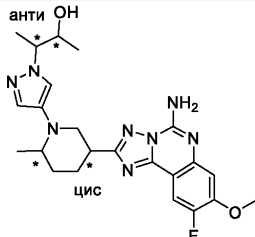
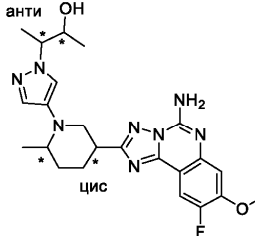
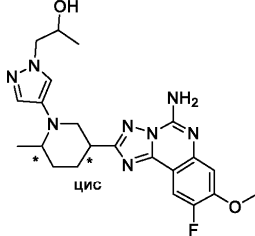
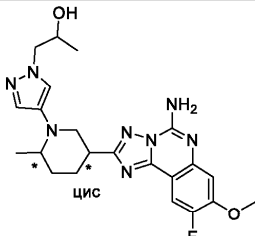
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 31 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединений примеров 228-231, из соответствующих исходных веществ и промежуточных соединений, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

Таблица 31

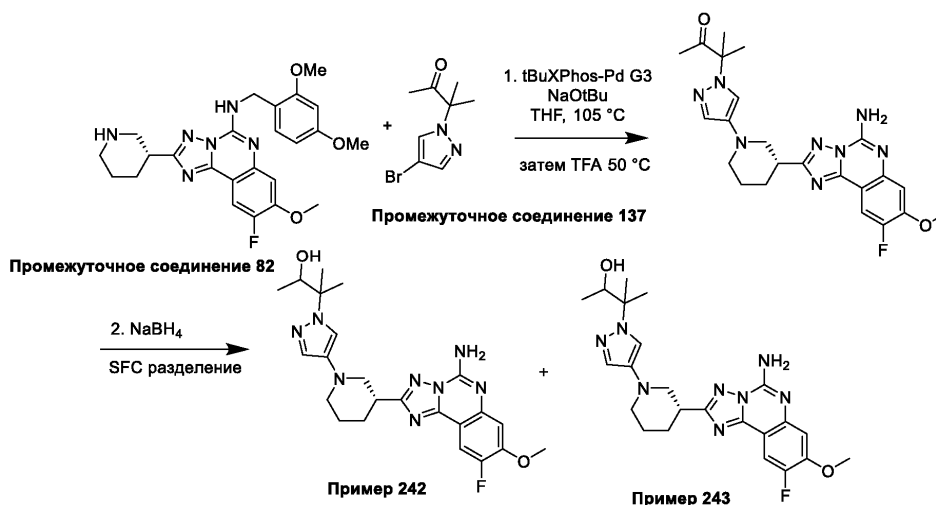
Пример	Структура	SFC условия	Наблюд.
	Название		m/z [M + H] ⁺
232		Пик 1 (смесь соединений примера 232 и соединения примера 233); Phenomenex Lux-2	457

	<p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((2<i>S</i>,5<i>R</i> или 2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>21 × 250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя. Затем пик 1; Chiral Technologies AS-H</p> <p>21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя.</p>	
233	<div data-bbox="427 846 671 1093" data-label="Chemical-Block"> </div> <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((2<i>S</i>,5<i>R</i> или 2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>Пик 1 (смесь соединения примера 232 и соединения примера 233); Phenomenex Lux-2</p> <p>21 × 250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя. Затем пик 2; Chiral Technologies AS-H</p> <p>21 × 250 мм колонка с 20% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя.</p>	457

234	 <p>(2<i>R</i>,3<i>R</i> или 2<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((2<i>R</i>,5<i>S</i> или 2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>Пик 2; Phenomenex Лух-2 21 × 250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя.</p>	457
235	 <p>(2<i>S</i>,3<i>S</i> или 2<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-(4-((2<i>R</i>,5<i>S</i> или 2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>Пик 3; Phenomenex Лух-2 21 × 250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя.</p>	457
236	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i> или 2<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-(4-((2<i>S</i>,5<i>R</i> или 2<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)бутан-2-ол</p>	<p>Пик 1; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразтворителя.</p>	469
237		<p>Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором</p>	469

	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя.	
238		Пик 1; Phenomenex Lux-3 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH) модификатором	469
	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя.	
239		Пик 2; Phenomenex Lux-3 21 × 250 мм колонка с 15% (MeOH) модификатором	469
	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)бутан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя.	
240		Пик 1; Chiral Technologies AS-H 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH) модификатором	469
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-1-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя.	
241		Пик 2; Chiral Technologies AS-H 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH) модификатором	469
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-1-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)пропан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде сорастворителя.	

Пример 242 и пример 243: (R или S)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол и (S или R)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол



Стадия 1: (R)-3-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-он.

Сосуд для микроволнового облучения объемом 5 мл, оборудованный мешалкой, заполняли (R)-N-(2,4-диметоксбензил)-9-фтор-8-метокси-2-(пиперидин-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амином (промежуточное соединение 82) (100 мг, 0,214 ммоль) и THF (1,3 мл). К смеси добавляли 3-(4-бром-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-он (промежуточное соединение 137) (99,0 мг, 0,429 ммоль), а затем tBuXPhos-Pd G3 (85,0 мг, 0,107 ммоль) и трет-бутилат натрия (82,0 мг, 0,857 ммоль). Азот барботировали через смесь в течение 10 мин. Сосуд затем закупоривали новой крышкой и нагревали при 105°C в течение 16 ч. Рацемическую смесь охлаждали до комнатной температуры и к смеси добавляли воду (10 мл) и DCM (10 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Органический слой собирали и концентрировали. К полученному остатку добавляли TFA (826 мкл, 10,7 ммоль) и смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Растворители выпаривали. Полученный остаток растворяли в MeOH (5 мл) и к смеси добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (1,53 мл, 10,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Твердые вещества промывали метанолом. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в DCM, а полученный раствор промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с 5-30% MeOH в DCM в качестве элюента с получением (R)-3-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-она, LCMS (C₂₃H₂₇FN₈O₂) (ES, m/z): 467 [M+H]⁺.

Стадия 2: (R или S)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол и (S или R)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол.

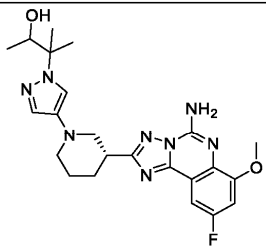
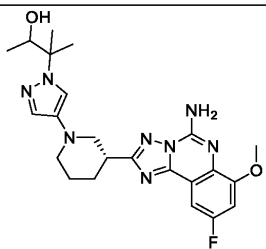
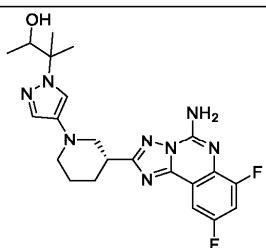
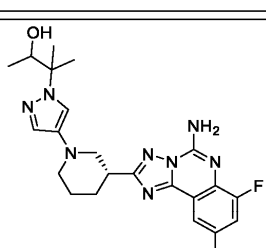
К раствору (R)-3-(4-(3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-она (49,0 мг, 0,105 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли NaBH₄ (11,9 мг, 0,315 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворители выпаривали. К полученному остатку добавляли DCM и смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а растворители выпаривали с получением смеси изомеров. Смесь подвергли хиральному разделению методом SFC (Chiral Technologies IA 21×250 мм колонка с 45% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде сорастворителя) с получением (R или S)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ола (соединение примера 242, пик 1) и (S или R)-3-(4-((R)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ола (соединение примера 243, пик 2).

Для соединения примера 242: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,88 (dd, J=10,9, 2,3 Гц, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,24 - 7,07 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,97 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,62 (d, J=11,3 Гц, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,82 (t, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,80 (d, J=40,9 Гц, 3H), 1,48 - 1,42 (m, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 3H), 0,73 (dd, J=6,1,2,3 Гц, 3H).

Для соединения примера 243: LCMS (C₂₃H₂₉FN₈O₂) (ES, m/z): 469 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (499 МГц, DMSO-d₆) δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,62 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,82 (t, J=11,3 Гц, 1H), 2,55 (d, J=9,7 Гц, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,76-0,67 (m, 3H).

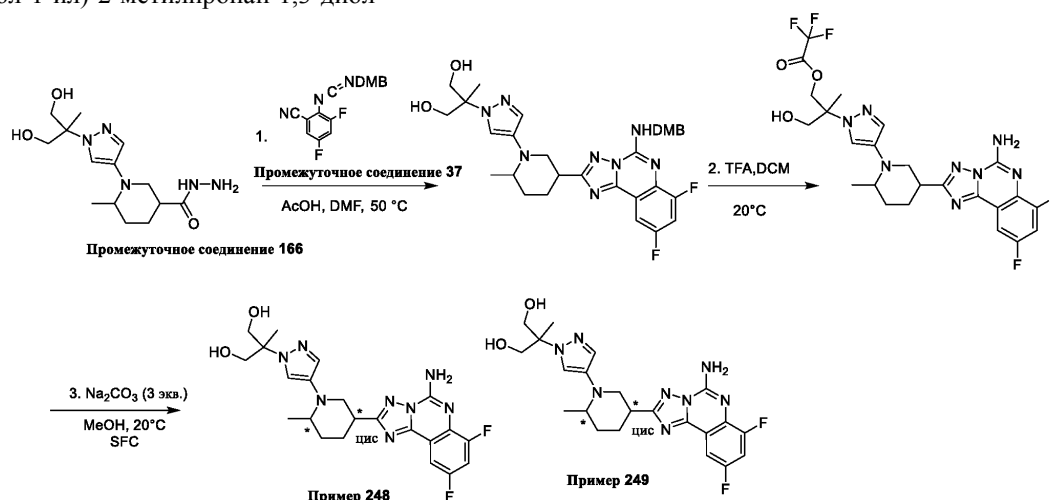
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 32 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 242 и соединения примера 243, из соответствующего исходного амина и арилгалогенида, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

Таблица 32

Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
244		Пик 1; Chiral Technologies IA 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH) с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	469
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол		
245		Пик 2; Chiral Technologies IA 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH) с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	469
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол		
246		Пик 1; ES Industries SSA 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH) с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	457
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол		
247		Пик 2; ES Industries SSA 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH) с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразворителя	457
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((<i>R</i>)-3-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)пиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол		

Пример 248 и пример 249: 2-(4-((2*S*,5*R* или 2*R*,5*S*)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол и 2-(4-((2*R*,5*S* или

2S,5R)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол



Стадия 1: 2-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол.

К раствору 1-(1-(1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-карбазида (105 мг, 0,336 ммоль) (промежуточное соединение 166) в DMF (1 мл) добавляли AcOH (9,63 мкл, 0,168 ммоль), 2-(((3,4-диметилбензил)имино)метил)амино)-3,5-дифторбензонитрил (промежуточное соединение 37) (100 мг, 0,336 ммоль) при 50°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и растворители выпаривали. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC на силикагеле с 10% MeOH в DCM в качестве элюента с получением 2-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диола. LCMS (C₃₁H₃₆F₂N₈O₄) (ES, m/z): 623 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(4-(5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидрокси-2-метилпропила 2,2,2-трифторацетат.

К раствору 2-(4-(5-(5-((2,4-диметоксибензил)амино)-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (60 мг, 0,096 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26 ммоль) при 10°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч. Растворители выпаривали с получением неочищенного продукта 2-(4-(5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидрокси-2-метилпропила 2,2,2-трифторацетата, который использовали на следующей стадии без любой дополнительной очистки. LCMS (C₂₄H₂₅F₃N₈O₃) (ES, m/z): 569 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол и 2-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол.

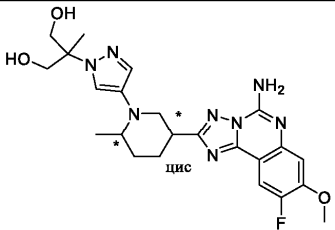
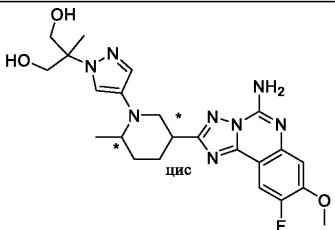
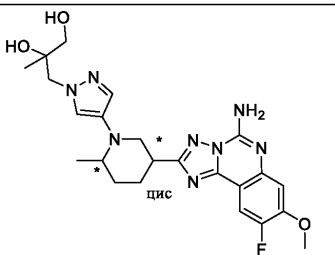
К раствору 2-(4-(5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидрокси-2-метилпропила 2,2,2-трифторацетата (40 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (7,5 мг, 0,070 ммоль) при 10°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Растворители выпаривали с получением смеси изомеров. Смесь подвергали хиральному разделению методом SFC (Chiralpak AD-3 4,6×150 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя) с получением 2-(4-((2S,5R или 2R,5S)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (соединение примера 248, пик 1) и 2-(4-((2R,5S или 2S,5R)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диола (соединение примера 249, пик 2).

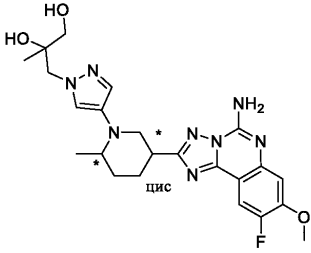
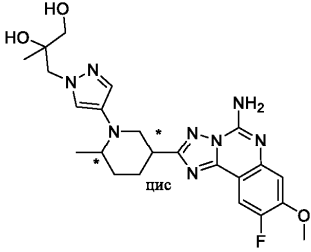
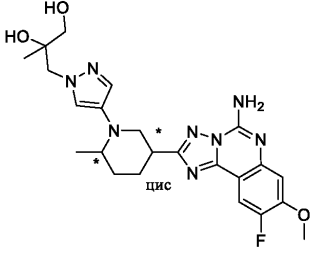
Для соединения примера 248: LCMS (C₂₂H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ = 7,71 (br dd, J=1,3, 6,8 Гц, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 3,78-3,68 (m, 4H), 3,64 (br dd, J=3,8, 6,1 Гц, 1H), 3,41 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,73 (br dd, J=3,1, 12,7 Гц, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,03 (d, J=6,7 Гц, 3H).

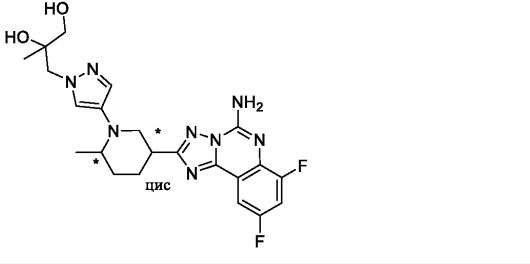
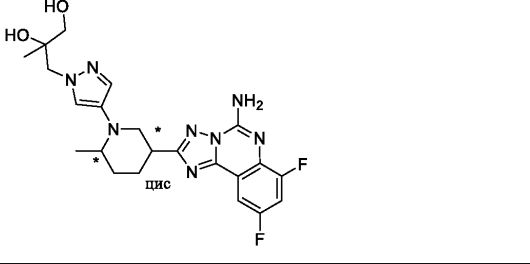
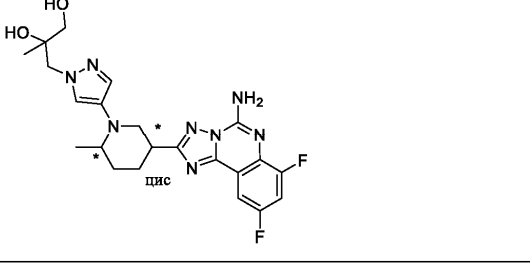
Для соединения примера 249: LCMS (C₂₂H₂₆F₂N₈O₂) (ES, m/z): 473 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ = 7,84 (br s, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,36 (br s, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 4H), 3,78 (br s, 1H), 3,55 (br s, 1H), 2,22 (br s, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,87 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,31 (s, 2H), 1,16 (d, J=6,6 Гц, 3H).

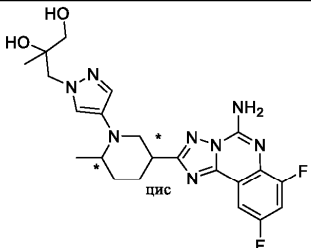
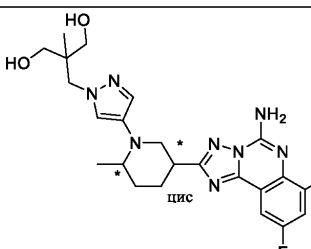
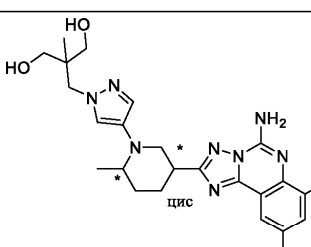
Соединения примеров по настоящему изобретению в следующей табл. 33 получали способом, подобным тому, что описан для получения соединения примера 248 и соединения примера 249, из соответствующего исходного гидразида, где полученную изомерную смесь соответствующих конечных соединений разделяли методом SFC.

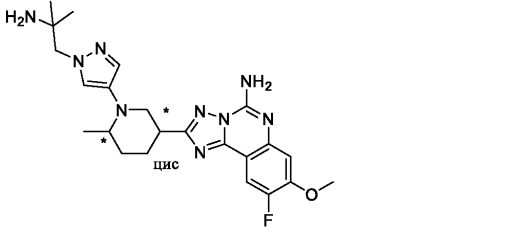
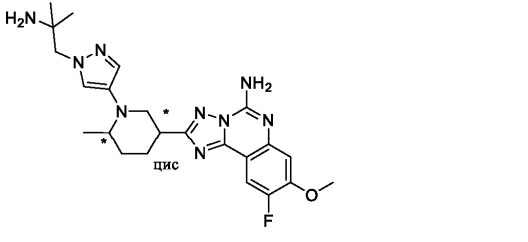
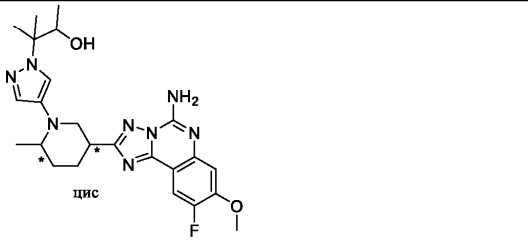
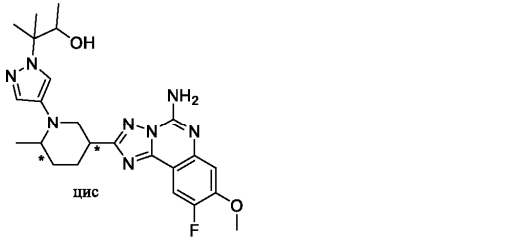
Таблица 33

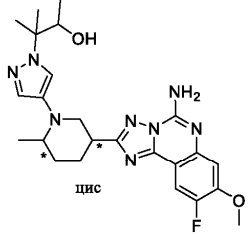
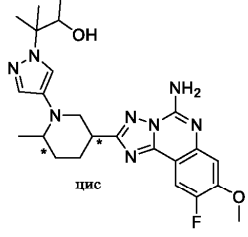
Пример	Структура	SFC условия	Наблюд. m/z [M + H] ⁺
	Название		
250		Пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	485
	2-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол		
251		Пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя	485
	2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,3-диол		
252		Пик 2; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя. Затем пик 1; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	485
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-2-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		

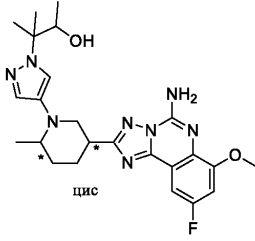
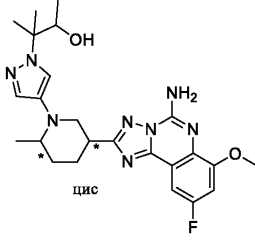
253		Пик 2; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	485
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-2-(4-((2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол	Затем пик 2; Chiralpak AD-3 4,6 × 150 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	
254		Пик 3; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	485
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		
255		Пик 4; Chiralcel OJ-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (EtOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	485
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		

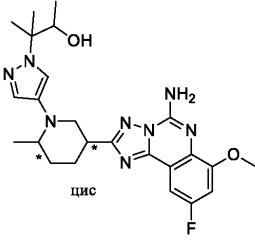
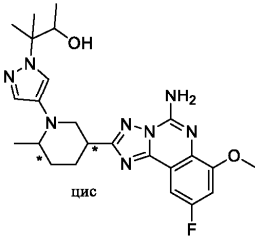
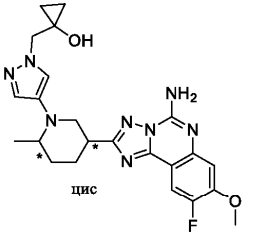
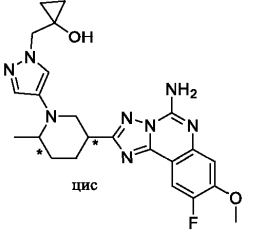
256	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-2-(4-((<i>2S,5R</i> или <i>2R,5S</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол</p>	Пик 3; Cellulose 2 4,6 × 100 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразворителя.	473
257	 <p>(<i>S</i> или <i>R</i>)-2-(4-((<i>2S,5R</i> или <i>2R,5S</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол</p>	Пик 3; Cellulose 2 4,6 × 100 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразворителя.	473
258	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-2-(4-((<i>2R,5S</i> или <i>2S,5R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-2-</p>	Пик 4; Cellulose 2 4,6 × 100 мм колонка с 40% (MeOH с модификатором 0,05% DEA) в виде соразворителя.	473

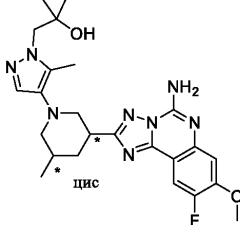
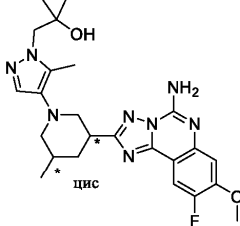
	метилпропан-1,2-диол		
259		Пик 5; Cellulose 2 4,6 × 100 мм колонка с 40% (MeOH с 473 модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		
260		Пик 1; Chiralpak AS-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (MeOH с 487 модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	
	(<i>R</i> или <i>S</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		
261		Пик 2; Chiralpak AS-3 4,6 × 100 мм колонка с 5-40% (MeOH с 487 модификатором 0,05% DEA) в виде соразтворителя.	
	(<i>S</i> или <i>R</i>)-2-(4-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-(5-амино-7,9-дифтор-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-1,2-диол		

262	 <p>2-((3<i>R</i>,6<i>S</i> или 3<i>S</i>,6<i>R</i>))-1-(1-(2-амино-2-метилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	<p>Пик 1; ES Industries СС4 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с 468 модификатором</p>	
263	 <p>2-((3<i>S</i>,6<i>R</i> или 3<i>R</i>,6<i>S</i>))-1-(1-(2-амино-2-метилпропил)-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-6-метилпиперидин-3-ил)-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-5-амин</p>	<p>Пик 2; ES Industries СС4 21 × 250 мм колонка с 40% (MeOH с 468 модификатором</p>	
264	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((2<i>S</i>,5<i>R</i> или 2<i>R</i>,5<i>S</i>))-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	<p>Пик 1; ES Industries СС4 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с 483 модификатором</p>	
265	 <p>(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((2<i>S</i>,5<i>R</i> или 2<i>R</i>,5<i>S</i>))-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-</p>	<p>Пик 2 (смесь соединения примера 265 и соединения примера 266); ES Industries СС4 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором</p>	483

	метилбутан-2-ол	0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя. Затем пик 1; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH)	
266	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((2<i>R</i>,5<i>S</i> или 2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	Пик 2 (смесь соединений примера 265 и соединения примера 266); ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя. Затем пик 2; Lux-4 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH)	483
267	 <p>(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((2<i>R</i>,5<i>S</i> или 2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	Пик 3; ES Industries CCA 21 × 250 мм колонка с 25% (MeOH с модификатором 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя	483

268	 <p>(<i>R</i> или <i>S</i>)-3-(4-((<i>2S,5R</i> или <i>2R,5S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	<p>Пик 1 (смесь соединения примера 268 и соединения примера 269); Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 10% (MeOH с 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя. Затем пик 1; ID 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя.</p>	483
269	 <p>(<i>S</i> или <i>R</i>)-3-(4-((<i>2S,5R</i> или <i>2R,5S</i>)-5-(5-амино-9-фтор-7-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)-3-метилбутан-2-ол</p>	<p>Пик 1 (смесь соединения примера 268 и соединения примера 269); Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 10% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя. Затем пик 2; ID 21 × 250 мм колонка с 35% (MeOH с модификатором 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя.</p>	483

270	 <p>цис</p>	<p>Пик 2; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 10% (MeOH с 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя.</p>	483
271	 <p>цис</p>	<p>Пик 3; Chiral Technologies OJ-H 21 × 250 мм колонка с 10% (MeOH с 0,1% NH₄OH) в виде соразворителя.</p>	483
272	 <p>цис</p>	<p>Пик 1; Chiralpak AS-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (EtOH с 0,05% DEA) в виде соразворителя.</p>	467
273	 <p>цис</p>	<p>Пик 2; Chiralpak AS-3 4,6 × 150 мм колонка с 5-40% (EtOH с 0,05% DEA) в виде соразворителя.</p>	467

	метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)метил)циклопропан-1-ол		
274	 1-(4-((3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> или 3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	Пик 2; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя.	483
275	 1-(4-((3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> или 3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-(5-амино-9-фтор-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хиназолин-2-ил)-5-метилпиперидин-1-ил)-5-метил-1 <i>H</i> -пиразол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол	Пик 3; Chiral Technologies AD-H 21 × 250 мм колонка с 30% (MeOH с 0,1% NH ₄ OH) в виде соразтворителя.	483

Биологические анализы.

Значения IC₅₀, сообщаемые для каждого из соединений в соответствии с настоящим изобретением, представленных в таблице ниже, измеряли в соответствии со способами, описанными ниже.

В анализе аффинности связывания рецептора A2a измеряют количественное значение связывания меченного тритием лиганда с высокой аффинностью в отношении аденозинового рецептора A2a с мембранами, полученными из клеток HEK293 или CHO, рекомбинантно экспрессирующих человеческий аденозиновый рецептор A2a, в присутствии различных концентраций соединения в соответствии с настоящим изобретением. В каждом анализе тестируемые соединения в соответствии с настоящим изобретением солибилизовали в 100% DMSO, а затем разбавляли в 100% DMSO с получением, как правило, 10-точечного титрования с половинными логарифмическими интервалами, чтобы конечные концентрации анализа не превышали 10 мкМ соединения или 1% DMSO.

Измерение аффинности связывания A2a с использованием связывания радиолиганда 148 мкл (5 мкг/мл) мембран (Perkin Elmer, номер по каталогу RBNA2aM400UA) и 2 мкл соединений в соответствии с настоящим изобретением, подлежащих тестированию (тестируемое соединение), вносили в отдельные лунки 96-луночного полипропиленового аналитического планшета и инкубировали в течение от 15 до 30 мин при комнатной температуре. [³H] SCH58261 ((7-(2-фенилэтил)-5-амино-2-(2-фурил)пиразоло-[4,3-е]-1,2,4-триазоло-[1,5-с]пиримидин)) разбавляли буфером для анализа (50 мМ Трис, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,005% Tween20) до концентрации 4 нМ и 50 мкл переносили в каждую лунку аналитического планшета. Для определения общего и неспецифического связывания также предусматривали лунки, содержащие 1% DMSO и 1 мкМ ZM241385 (Tocris Bioscience, номер по каталогу 1036), соответственно. Аналитический планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин при перемешивании. С использованием FilterMate Harvester® (Perkin Elmer), содержимое аналитического планшета фильтровали через планшет UniFilter-96®, покрытый PEI (Perkin Elmer, номер по каталогу 6005274 или 6005277). Фильтрацию осуществляли путем аспирации содержимого аналитического планшета в течение 5 секунд, затем промывки и аспирации содержимого три раза с помощью ледяного промывочного буфера (50 мМ Трис-HCl, pH 7,4, 150 мМ NaCl) и обеспечивали сушку планшета с помощью вакуумного коллектора в течение 30 секунд. Фильтровальный планшет инкубировали по меньшей мере 1 час при 55°C и давали ему высохнуть. Нижнюю часть фильтровального планшета заклеивали защитной лентой. 40 мкл Ultima Gold™ (Perkin Elmer, номер по каталогу 6013329) добавляли в каждую лунку фильтровального планшета и верхнюю часть планшета закрывали прозрачной пленкой для планшетов TopSeal-A PLUS® (Perkin

Elmer, номер по каталогу 6050185). Планшет инкубировали в течение по меньшей мере 20 мин, а затем количественно определяли радиоактивность, остающуюся в каждой лунке, с использованием сцинтилляционного счетчика TopCount® (Perkin Elmer). После нормализации по общему и неспецифическому связыванию рассчитывали эффект в процентах при каждой концентрации соединения. График зависимости эффекта в процентах от логарифма концентрации соединения анализировали электронным способом с использованием 4-параметрической логистической подгонки на основе алгоритма Левенберга-Марквардта для получения значений IC₅₀.

Измерение аффинности связывания A2b.

Сообщаемую аффинность соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении человеческого аденозинового рецептора A2b определяли экспериментально с использованием анализа связывания радиолигандов с помощью фильтрации. В этом анализе измеряют количественное значение связывания меченного тритием патентованного антагониста рецептора A2b в присутствии и в отсутствие соединения в соответствии с настоящим изобретением с мембранами, полученными из клеток HEK293, рекомбинантно экспрессирующих человеческий аденозиновый рецептор A2b (Perkin Elmer, номер по каталогу ES-013-C).

Для выполнения анализа соединения в соответствии с настоящим изобретением, подлежащие тестированию, сначала солубилизировали в 100% DMSO, а затем разбавляли 100% DMSO для получения, как правило, 10-точечного титрования с полулогарифмическими интервалами, чтобы конечные концентрации анализа не превышали 10 мкМ соединения или 1% DMSO. 148 мкл (135 мкг/мл) мембран и 2 мкл тестируемых соединений вносили в отдельные лунки 96-луночного полипропиленового аналитического планшета и инкубировали в течение от 15 до 30 мин при комнатной температуре с перемешиванием. Меченный тритием радиолиганд разбавляли до концентрации 14 нМ буфером для анализа (забуференным фосфатом соевым раствором без магния и кальция, pH 7,4; GE Healthcare Life Sciences, номер по каталогу SH30256.01), а затем 50 мкл раствора переносили в каждую лунку аналитического планшета. Для определения общего и неспецифического связывания также включали лунки, содержащие 1% DMSO и 20 мкМ N-этилкарбоксамидоаденозина (Tocris Bioscience, номер по каталогу 1691), соответственно. Лунки аналитического планшета инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин при перемешивании, затем фильтровали с использованием FilterMate Harvester® (Perkin Elmer) или аналогичного оборудования через планшет UniFilter-96®, покрытый PEI (Perkin Elmer, номер по каталогу 6005274 или 6005277). Фильтрацию осуществляли путем аспирации содержимого аналитического планшета в течение 5 секунд, затем промывки и аспирации содержимого три раза с помощью ледяного промывочного буфера (буфера для анализа с добавлением 0,0025% Brij58) и обеспечивали сушку планшета с помощью вакуумного коллектора в течение 30 секунд. Фильтровальный планшет инкубировали по меньшей мере 1 час при 55°C и давали ему высохнуть. Затем Нижнюю часть фильтровального планшета заклеивали защитной лентой. 40 мкл Ultima Gold™ (Perkin Elmer, номер по каталогу 6013329) добавляли в каждую лунку фильтровального планшета и верхнюю часть планшета закрывали прозрачной пленкой для планшетов TopSeal-A PLUS® (Perkin Elmer, номер по каталогу 6050185). Планшет инкубировали в течение по меньшей мере 20 мин, а затем количественно определяли радиоактивность, остающуюся в каждой лунке, с использованием сцинтилляционного счетчика TopCount® (Perkin Elmer). После нормализации по общему и неспецифическому связыванию рассчитывали эффект в процентах при каждой концентрации соединения. График зависимости эффекта в процентах от логарифма концентрации соединения анализировали электронным способом с использованием 4-параметрической логистической подгонки на основе алгоритма Левенберга-Марквардта для получения значений IC₅₀.

Пример	IC ₅₀ связывания A _{2A} (нМ)	IC ₅₀ связывания A _{2B} (нМ)
1	7,5	554,2
2	3,7	9,4
3	1,5	180,4
4	4,6	2,6
5	3,3	1,6
6	2,0	85,9
7	3,7	104,1
8	4,5	149,3
9	0,5	136,0

10	3,5	63,4
11	0,5	56,0
12	1,7	75,0
13	0,7	72,6
14	3,0	224,9
15	38,4	905,2
16	0,8	426,0
17	1,7	433,9
18	0,7	13,5
19	0,7	87,3
20	5,8	163
21	0,3	514,6
22	8,6	27,6
23	2,0	15,9
24	13,8	480,5
25	0,6	61,7
26	3,9	48,7
27	1,8	860,8
28	2,8	76,3
29	1,5	301,1
30	0,4	97,9
31	1,7	94,8
32	0,5	6,9
33	3,6	17,5
34	1,4	29,7
35	0,6	12,2
36	1,6	93,0
37	1,1	468,1
38	16,9	182,4
39	1,1	43,3
40	1,2	9,2
41	1,2	42,8
42	4,3	475,7
43	0,7	3,4
44	1,3	20,4
45	1,8	150,4
46	0,6	86,4

47	8,2	284,2
48	0,6	17,6
49	0,3	2,7
50	18,3	1889
51	21,0	2079
52	18,3	3006
53	44,1	4239
54	3,3	194,6
55	10,6	500,2
56	1,8	846,5
57	48,3	85,6
58	13,6	136,2
59	67,0	4744
60	31,4	5862
61	5,0	99,0
62	146,1	382,8
63	242,2	2431
64	1,0	555,3
65	1,2	227,9
66	0,6	957,1
67	44% ингибирование при 1000 нМ	31% ингибирование при 10000 нМ
68	181,4	31% ингибирование при 10000 нМ
69	2,6	561,4
70	0,6	786,5
71	35,6	43% ингибирование при 10000 нМ
72	2,0	484
73	436,0	5124
74	0,9	153,3
75	56,9	54% ингибирование при 10000 нМ
76	256,4	34% ингибирование при 10000 нМ
77	0,4	107,9
78	0,9	233,7

79	16,0	3141
80	11,6	404,5
81	121,1	6582
82	4,9	63,0
83	2,7	113,0
84	2,3	116,6
85	5,2	192,1
86	0,3	164,7
87	0,4	133,8
88	0,1	1,8
89	0,2	3,4
90	1,2	29,0
91	44,7	4624
92	10,9	602,3
93	5,8	314,6
94	7,8	752,0
95	205	5041
96	0,7	24,6
97	0,6	33,3
98	0,9	116,4
99	4,4	230,9
100	1,4	4,8
101	32,7	390,0
102	103,5	538,7
103	0,5	136,7
104	17,7	766,1
105	328,6	743,0
106	316,4	429,6
107	126,9	1522
108	36% ингибирование при 1000 нМ	8474
109	0,7	7,8
110	0,2	1,8
111	0,7	16,5
112	0,4	7,9
113	58,1	470,5
114	50,6	2905

115	2,9	895,1
116	207,4	35% ингибирование при 10000 нМ
117	0,2	13,0
118	1,9	386,7
119	51,6	1302
120	0,6	7,8
121	55,4	5344
122	368,7	2058
123	0,3	422,2
124	0,3	1,7
125	86,4	2501
126	2,6	2158
127	120,5	1158
128	0,3	2,4
129	4,1	469,9
130	1,2	78,7
131	11,8	66,0
132	6,7	242,6
133	4,3	558,5
134	123,6	4288
135	14,1	583,3
136	1,0	7,9
137	79,3	924,5
138	13,2	2257
139	16,8	2824
140	0,8	2723
141	24,1	1756
142	32% ингибирование при 1000 нМ	7937
143	984,1	7557
144	30% ингибирование при 1000 нМ	7143
145	32% ингибирование при 1000 нМ	8046
146	2,1	137,1
147	870,2	6333
148	385,1	4429
149	1,8	96,6
150	1,4	180,6

Измерение антагонизма A_{2A} и A_{2B} в клеточном анализе с помощью cAMP.

Способность соединений антагонизировать аденозиновые рецепторы A_{2A} и A_{2B} человека определяли с использованием набора для измерения изменений внутриклеточных уровней циклического АМФ (набор LANCE cAMP 384, Perkin Elmer, номер по каталогу AD0264). Клетки HEK293, рекомбинантно экспрессирующие рецепторы A_{2A} или A_{2B} человека, предварительно замороженные в среде для восстановления (Life Technologies, номер по каталогу 12648-010), размораживали и разбавляли буфером для стимуляции (HBSS (Hyclone SH 30268.01), 5 mM HEPES (Gibco 15630-106), 200 нМ ролипрама (Tocris, номер по каталогу 0905) и 1,5% (об./об.) стабилизатора BSA (компонента набора). Суспензию клеток центрифугировали при $200 \times g$ в течение 10 мин, а затем повторно суспендировали в буфере для стимуляции, дополненном антителом против cAMP Alexa Fluor 647 при разбавлении 1:10000, до плотности $6,0 \times 10^5$ клеток/мл. Использовали акустический дозатор Labcyte Echo 550 для переноса до 25 нл тестируемого соединения, растворенного в DMSO, в лунки сухого планшета Optiplate-384 (Perkin Elmer, номер по каталогу 6008289). Все последующие добавления жидкости выполняли с использованием многоканального пипеточного устройства. Затем 5 мкл клеточной суспензии добавляли в лунки Optiplate-384 и инкубировали в течение 30 мин при $37^\circ C$ и 5% CO_2 в увлажненной среде. По истечении этого времени добавляли 5 мкл либо 300 нМ, либо 600 нМ аденозина (Sigma, номер по каталогу A9251) для A_{2A} и A_{2B} , соответственно, и инкубировали в течение 30 мин при температуре $37^\circ C$ и 5% CO_2 в увлажненной среде. В это время готовили смесь для выявления путем объединения меченного LANCE Eu-W8044 стрептавидина и биотин-cAMP в буфере для выявления в соответствии с протоколом производителя. 10 мкл смеси для выявления добавляли в каждую лунку Optiplate-384, которая была закрыта пленкой для планшета, и инкубировали при окружающих условиях в течение 2 ч перед считыванием планшета с использованием многорежимного устройства для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс). Данные нормализовали путем определения минимального эффекта как стимуляцию в присутствии 0,25% (об./об.) DMSO, а максимального эффекта как стимуляцию в присутствии 1 мкМ ZM241385 (Cayman, номер по каталогу 1036). Для подбора кривой данных эффекта в процентах относительно логарифма концентрации соединения использовали 4-параметрический алгоритм подбора кривой зависимости ответа от концентрации для вычисления значений IC_{50} . Тестируемые концентрации соединений составляли 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6, 1,5 и 0,5 нМ с 0,25% остаточного DMSO.

Пример	IC_{50} cAMP в отношении A_{2A} (нМ)	IC_{50} cAMP в отношении A_{2B} (нМ)
151	3,8	56,9
152	5,9	371
153	7,4	719,8

154	1,2	974,1
155	23,9	1436
156	9,5	358,1
157	33,4	4481
158	1,1	32,9
159	1,0	29,3
160	8,7	647,8
161	38,9	3268
162	0,7	20,7
163	36,0	5306
164	1,9	47,7
165	0,8	6,4
166	20,0	2769
167	0,6	46,0
168	23,9	4723
169	96,5	3382
170	0,8	14,1
171	1,2	11,3
172	60,5	14% ингибирование при 10000 нМ
173	20,7	2022
174	0,6	30,7
175	30,2	2004
176	0,9	10,2
177	154	3957
178	0,6	11,5
179	4,0	335,5
180	54,0	5342
181	16,0	5099
182	361,9	>10000
183	2,0	90,6
184	4,9	345,5
185	1,1	49,8
186	1,0	25,8
187	2,6	95,8
188	1,5	53,1
189	0,5	53,4

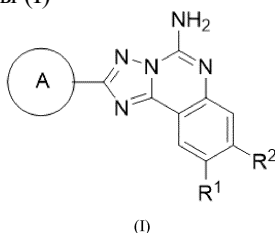
190	0,8	55,9
191	0,9	92,4
192	0,8	72,4
193	1,3	250,7
194	1,7	318,4
195	3,4	389,5
196	3,7	474,9
197	6,4	93,0
198	4,3	52,4
199	2,5	97,5
200	2,5	102,5
201	1,9	38,4
202	1,4	62,4
203	7,7	53,2
204	7,8	87,7
205	7,0	1146
206	13,0	4314
207	0,9	10,37
208	0,7	2799
209	0,7	634,9
210	16,2	35% ингибирование при 10000 нМ
211	89,3	>10000
212	121,7	27% ингибирование при 10000 нМ
213	330,8	>10000
214	0,5	34,09
215	0,4	27,5
216	1,0	159,7
217	1,1	161,3
218	235,8	5775
219	246,7	27% ингибирование при 10000 нМ
220	20,4	30% ингибирование при 10000 нМ
221	0,5	63
222	34,6	3277

223	0,7	46
224	0,4	13,1
225	0,4	12,1
226	17,6	1611
227	40,2	5071
228	0,8	16,1
229	1,0	6,6
230	32,9	723,7
231	121,5	3845
232	1,3	12,7
233	0,7	5,6
234	46,8	1195
235	438,8	4450
236	1,0	5,1
237	0,8	8,7
238	21,8	2438
239	75,1	10% ингибирование при 10000 нМ
240	1,2	22,6
241	1,3	21,7
242	2,0	34,9
243	2,6	50,7
244	0,9	18,8
245	2,0	25,8
246	3,2	21,3
247	4,5	21,8
248	1,4	8,4
249	26,9	197,1
250	0,7	4,9
251	39,5	387,1
252	95,0	8157
253	123,1	>10000
254	1,5	10,
255	2,6	28,8
256	240,7	3892
257	540,6	25% ингибирование при 10000 нМ

258	2,3	8,1
259	2,3	11,8
260	1,7	10,0
261	86,6	1473
262	2,2	23,9
263	26,0	510,8
264	3,0	14,3
265	1,3	4,5
266	64,2	579,6
267	175,1	1215
268	0,7	4,7
269	1,2	6,4
270	5,2	30,3
271	21,4	241,8
272	43,6	5800
273	1,2	26,7
274	0,7	70,5
275	15,6	2468

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы (I)

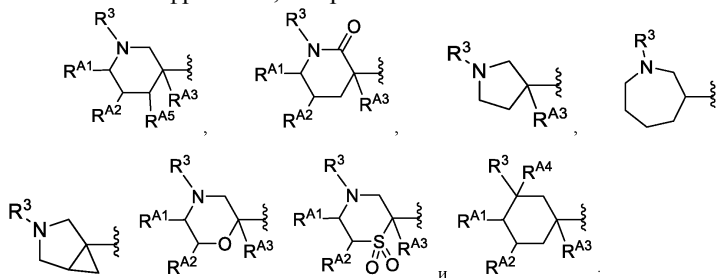


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^1 выбран из F и Cl;

R^2 представляет собой $O(C_1-C_6)$ алкил;

кольцо A представляет собой фрагмент, выбранный из:



R^3 выбран из пиразолила, триазолила и пиридилила, причем указанный пиразолил и указанный триазолил замещены 1 или 2 R^{3A} группами и где указанный пиридилил замещен 1, 2 или 3 R^{3A} группами, где каждый R^{3A} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $O(C_1-C_6)$ алкила, (C_1-C_6) алкил-ОН, (C_1-C_6) галогеналкила, $O(C_1-C_6)$ галогеналкила, оксо, (C_1-C_4) алкилC(O) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкилCH(OH) (C_1-C_3) алкила, (C_1-C_4) алкил-S(O) $_2(C_1-C_3)$ алкила, $-(CH_2)_n(C_3-C_7)$ циклоалкила и $-(CH_2)_n$ 4-7-членного моноциклического гетероциклоалкила, содержащего 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из кислорода и азота, причем указанный (C_3-C_7) циклоалкил и указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил каждый является незамещенным или замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из F, Cl, OH, (C_1-C_6) алкила и (C_1-C_6) галогеналкила;

n представляет собой 0, 1 или 2;

R^{A1} выбран из H и (C_1-C_4) алкила;

R^{A2} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

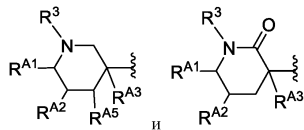
R^{A3} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила;

R^{A4} выбран из H и OH; и

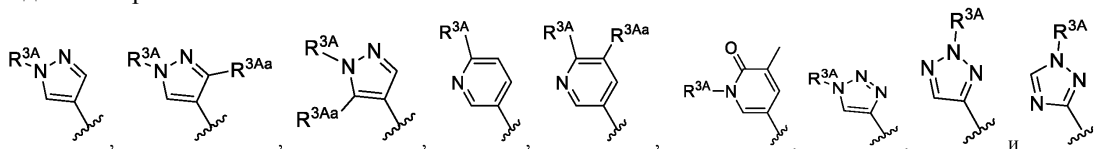
R^{A5} выбран из H, F и (C_1-C_4) алкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой F; и R^2 представляет собой OCH_3 .

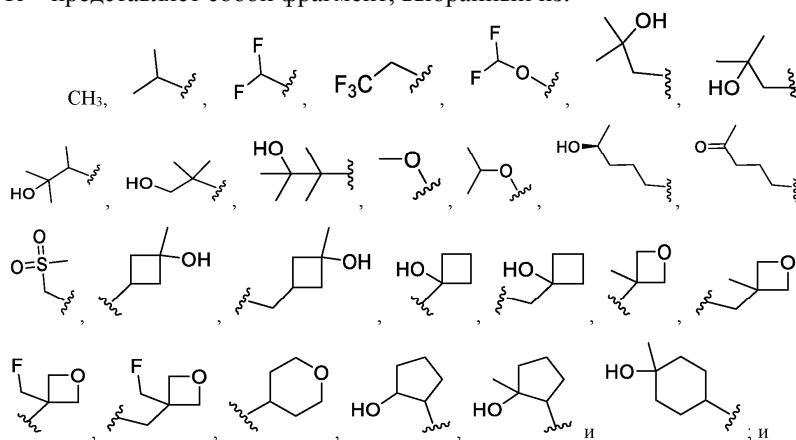
3. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где R^3 выбран из

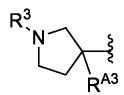


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

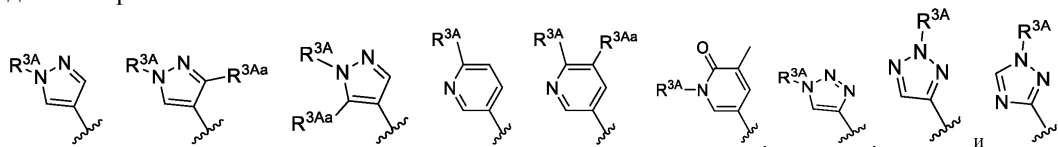


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

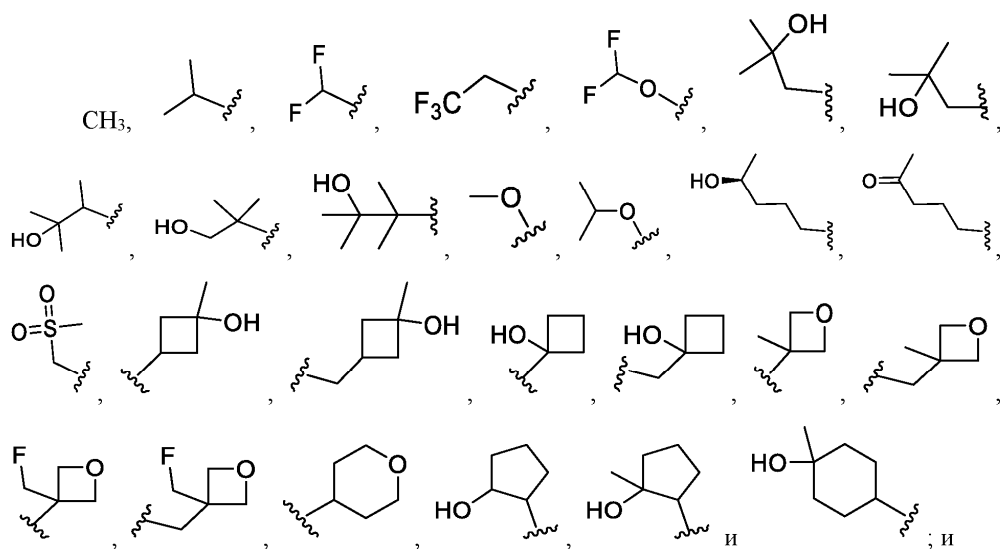
4. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

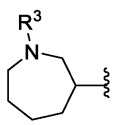


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

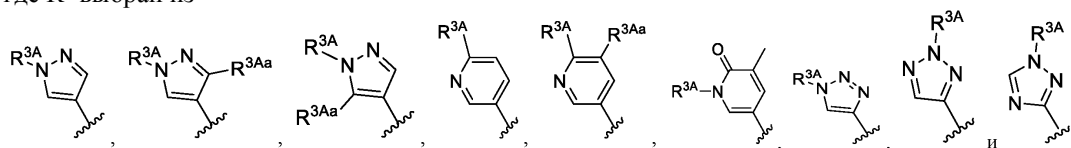


каждый $\text{R}^{3\text{Aa}}$ независимо выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила и $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила.

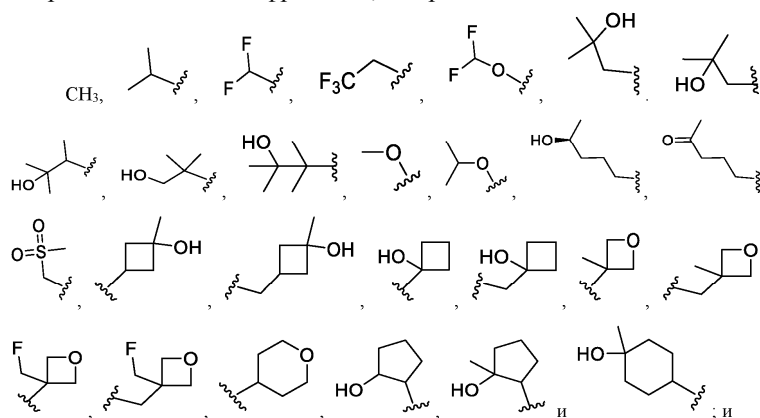
5. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

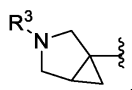


где каждый $\text{R}^{3\text{A}}$ представляет собой фрагмент, выбранный из:

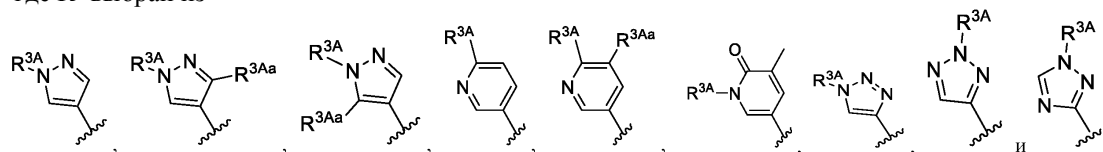


каждый $\text{R}^{3\text{Aa}}$ независимо выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила и $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкила.

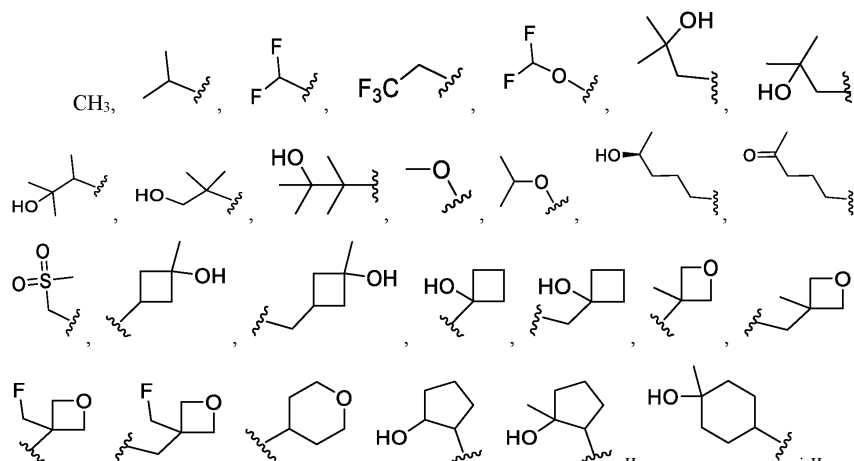
6. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

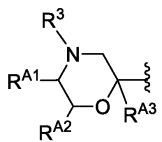


где каждый $\text{R}^{3\text{A}}$ представляет собой фрагмент, выбранный из:

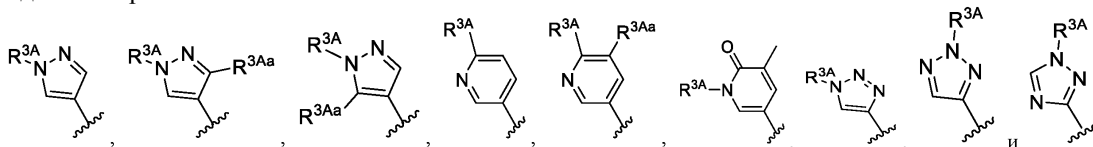


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и O(C₁-C₄)галогеналкила.

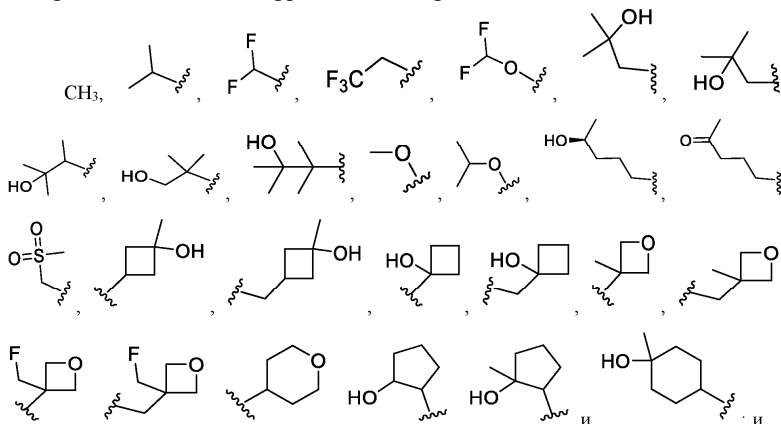
7. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R³ выбран из

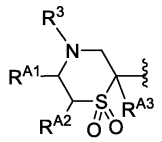


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

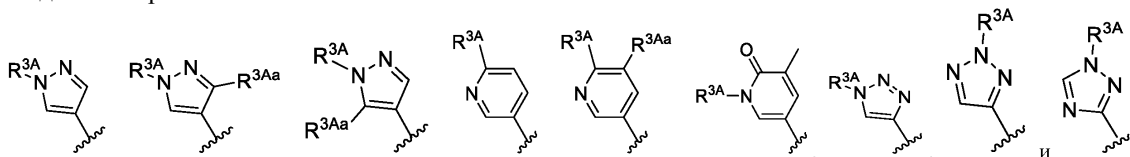


каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C₁-C₄)алкила, O(C₁-C₄)алкила, (C₁-C₄)галогеналкила и O(C₁-C₄)галогеналкила.

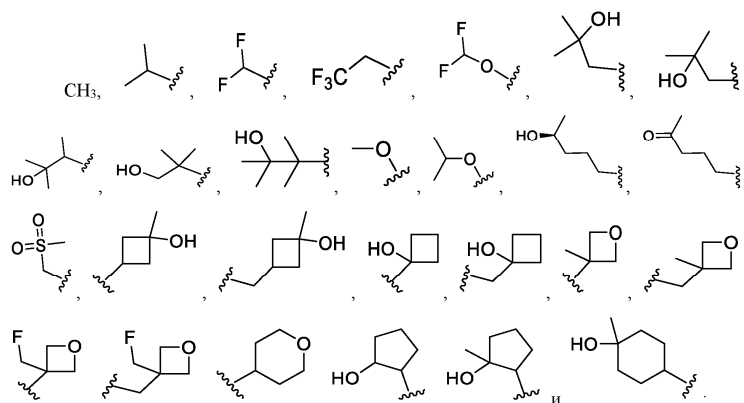
8. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R³ выбран из

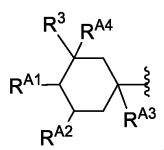


где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

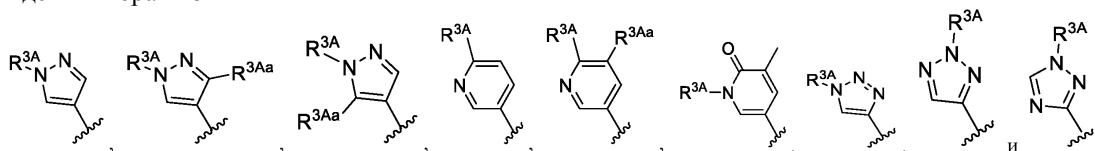


и каждый R^{3Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

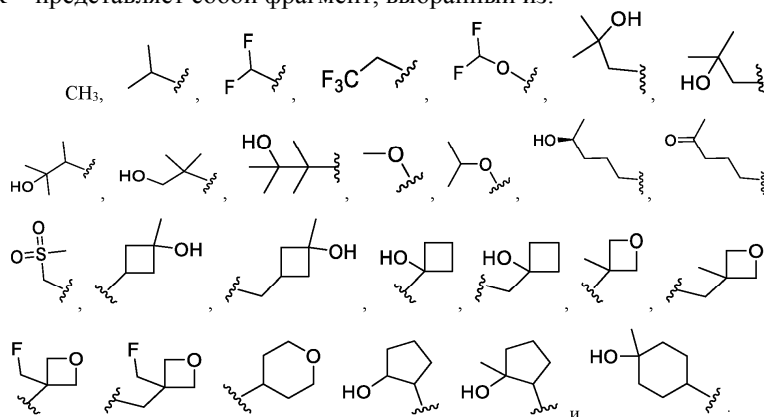
9. Соединение по любому из пп.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фрагмент:



где R^3 выбран из

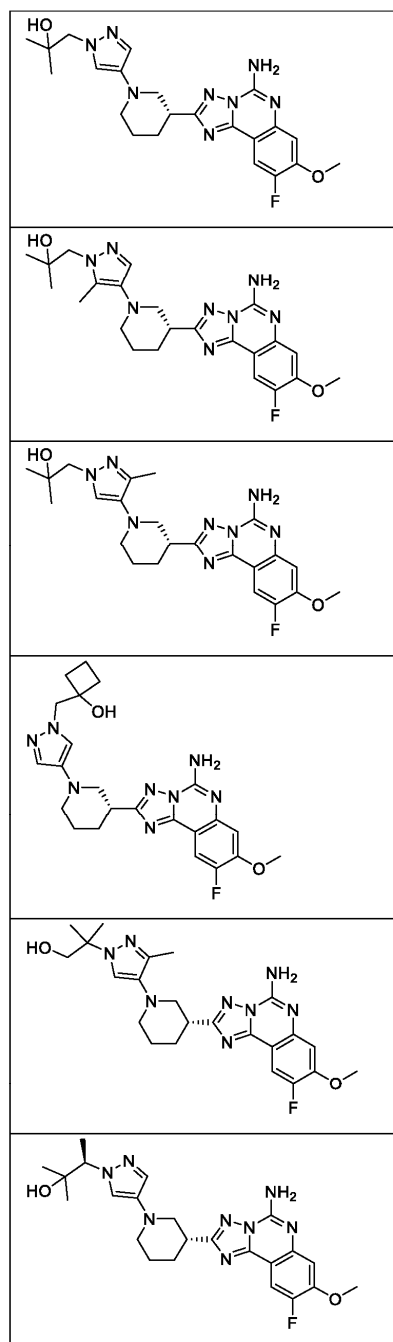
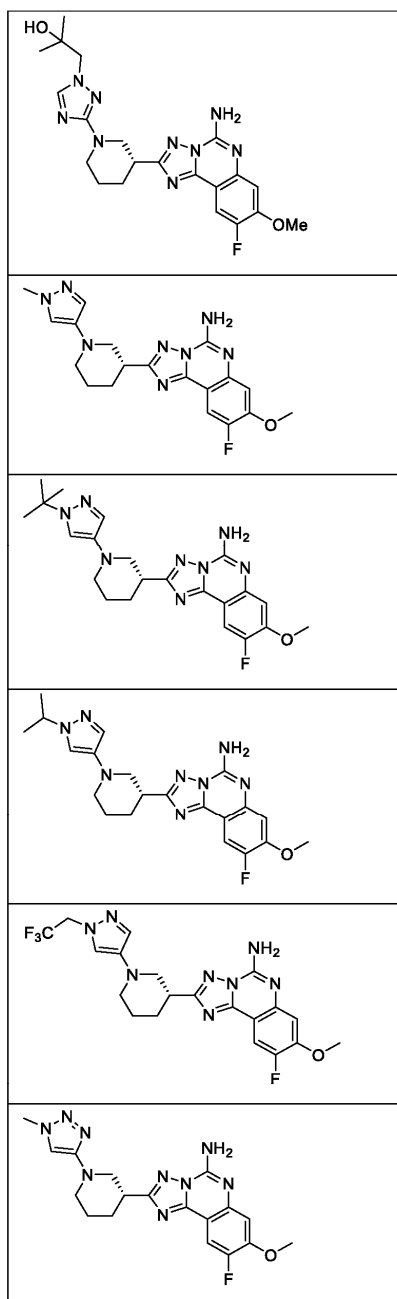


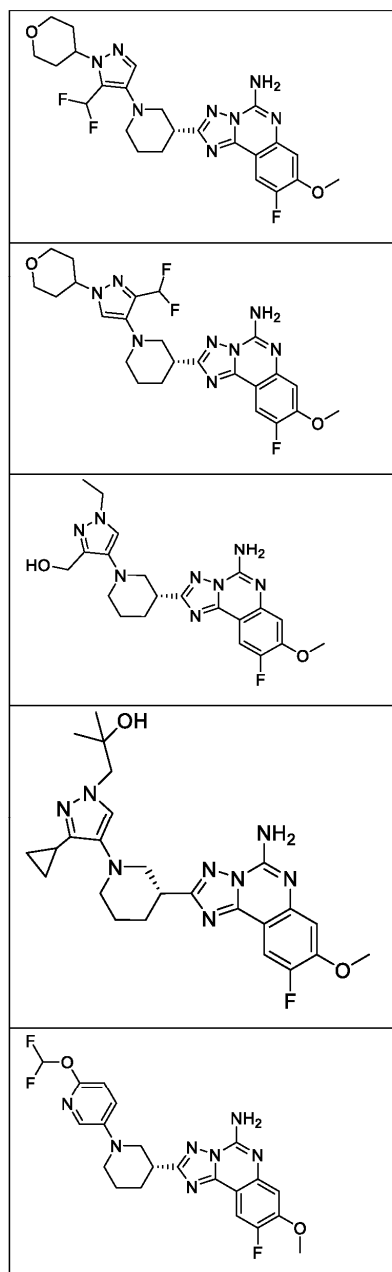
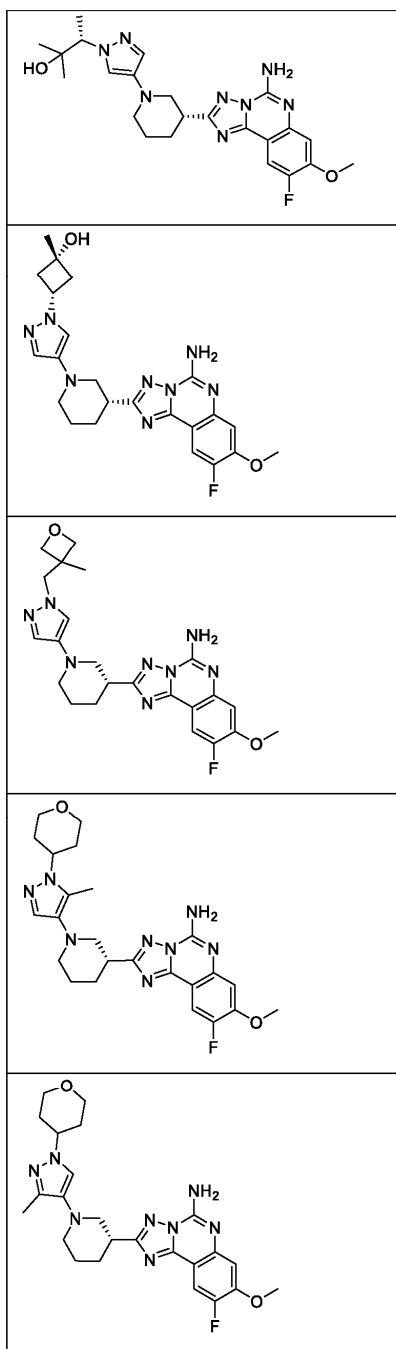
где каждый R^{3A} представляет собой фрагмент, выбранный из:

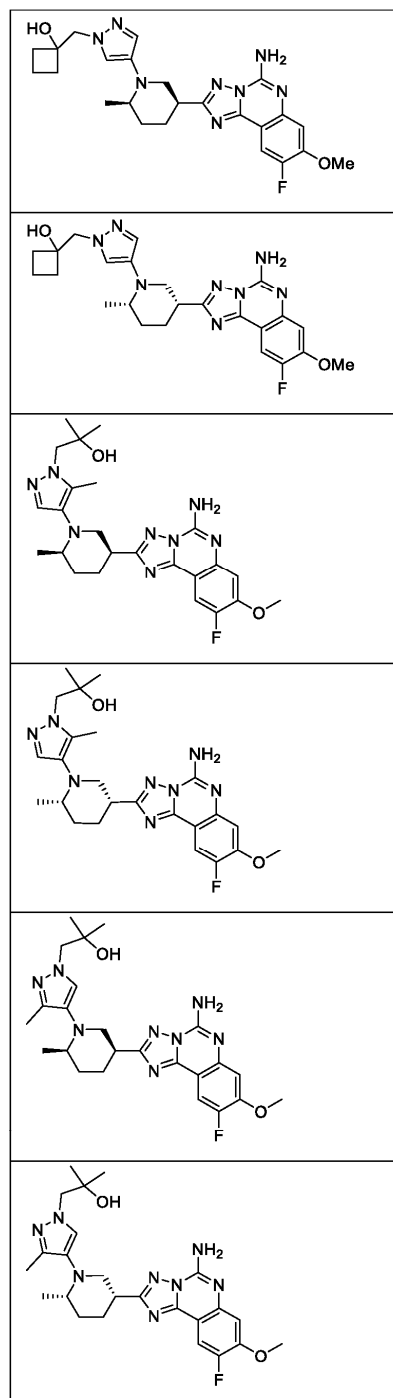
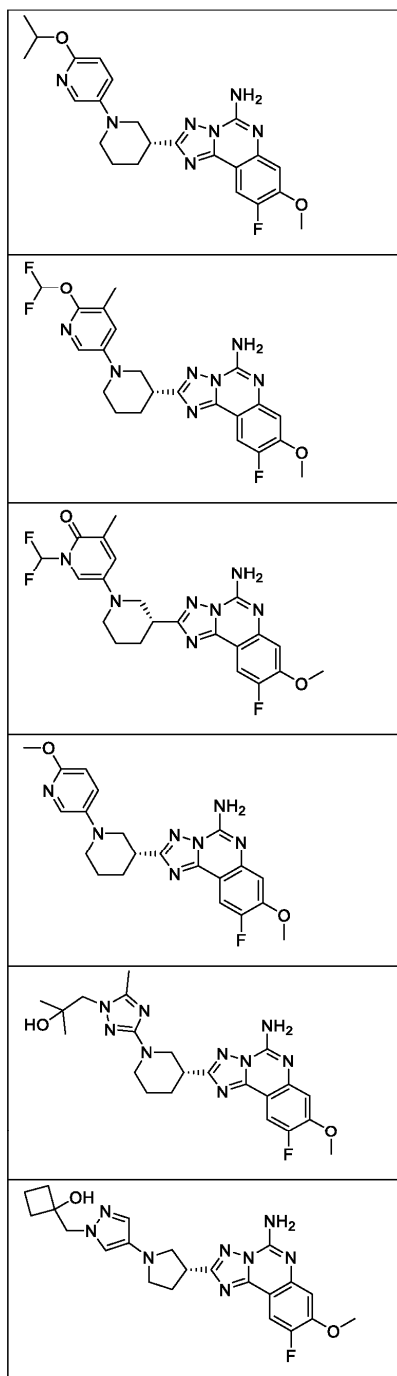


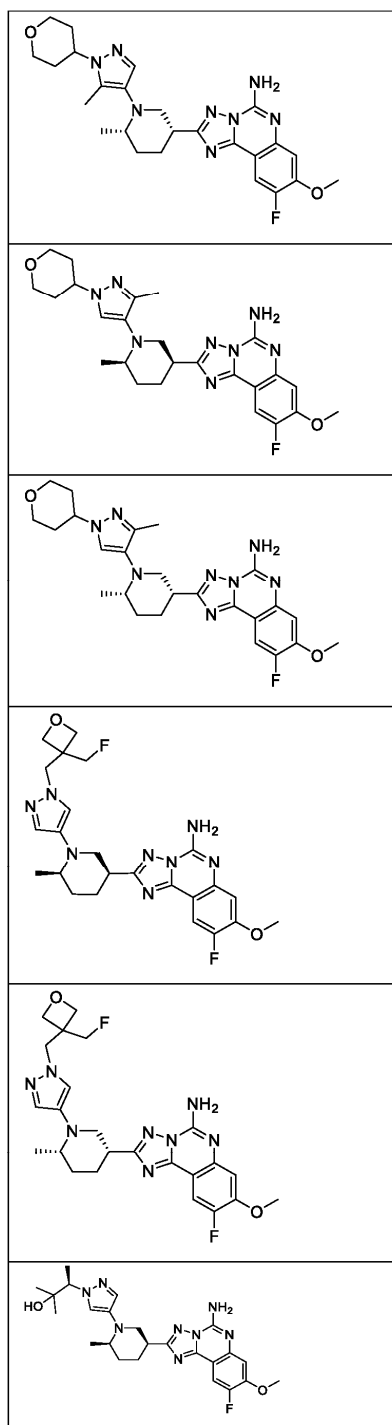
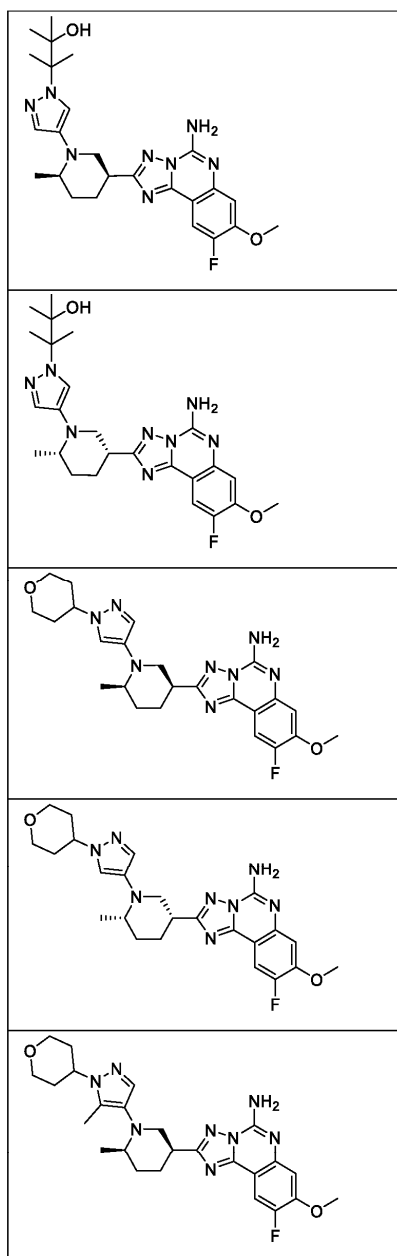
каждый R^{Aa} независимо выбран из (C_1-C_4) алкила, $O(C_1-C_4)$ алкила, (C_1-C_4) галогеналкила и $O(C_1-C_4)$ галогеналкила.

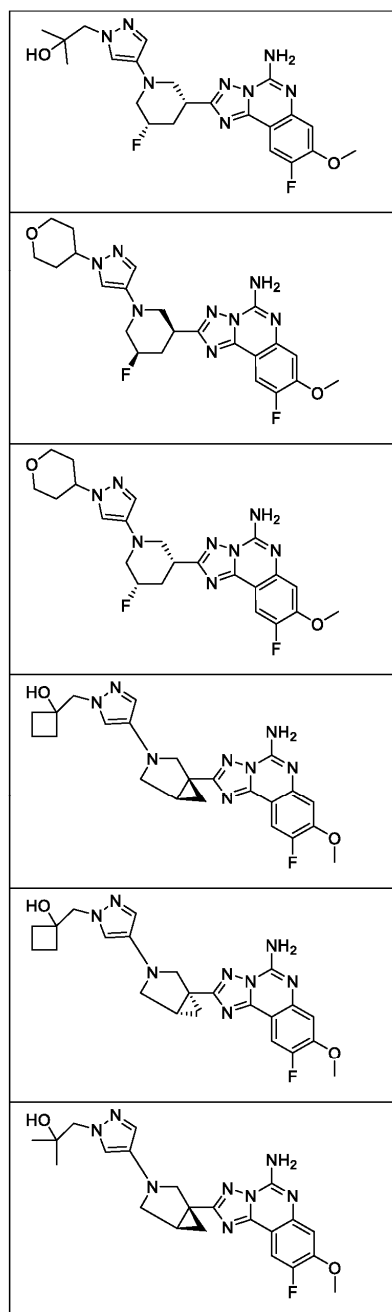
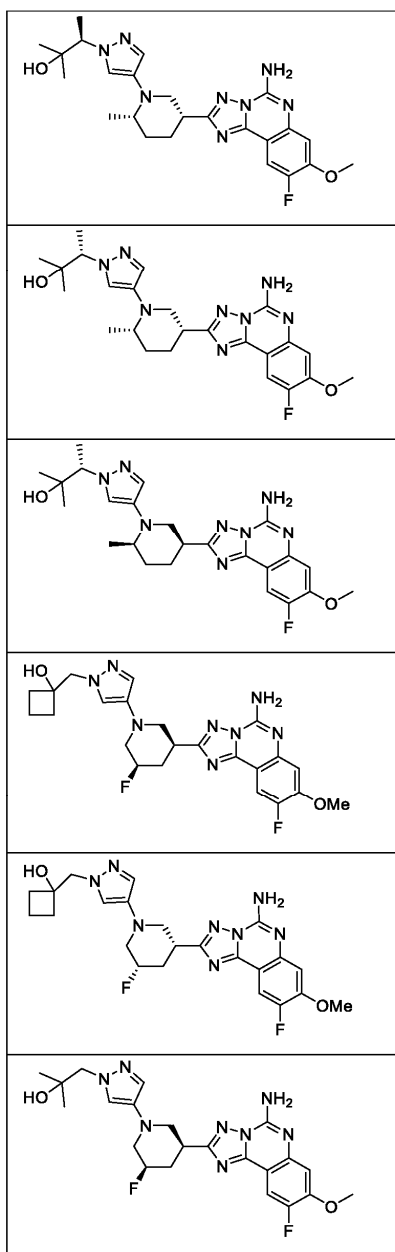
10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение выбрано из:

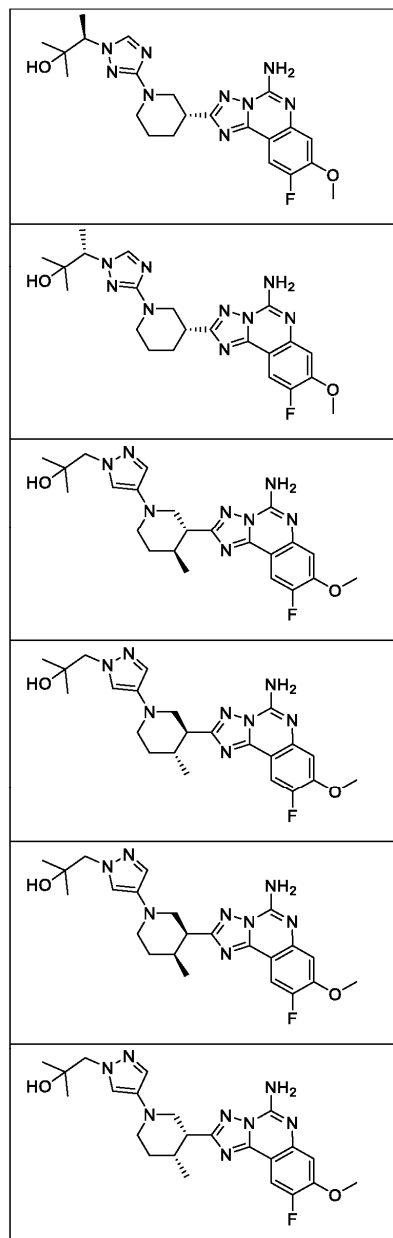
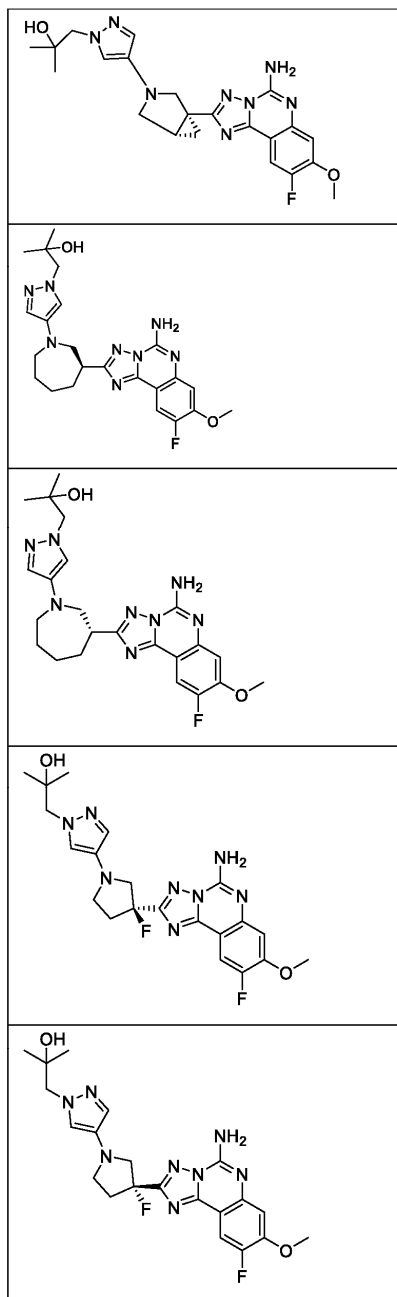


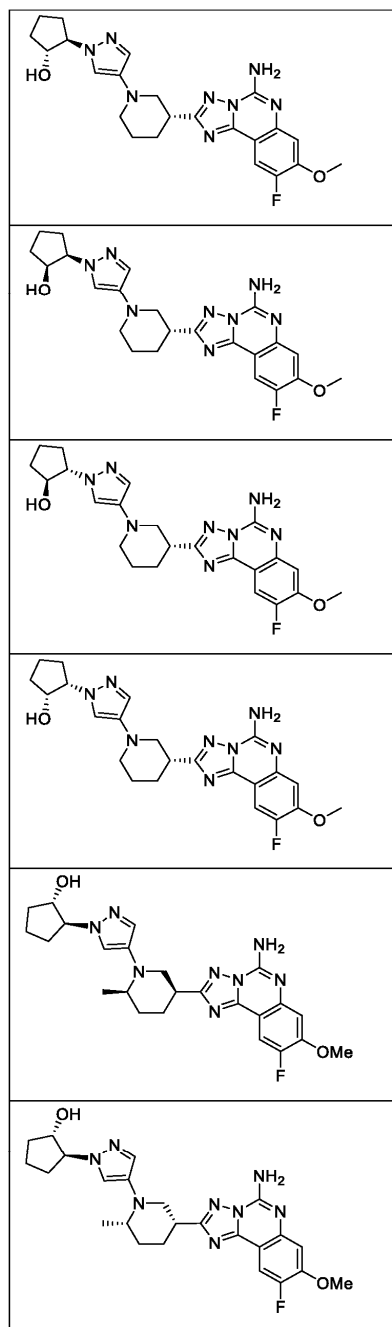
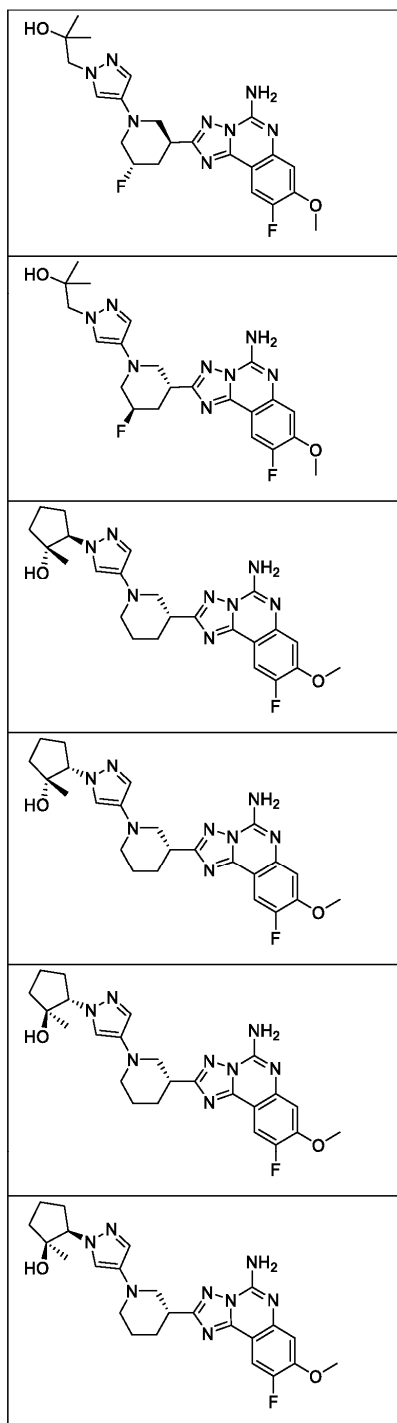


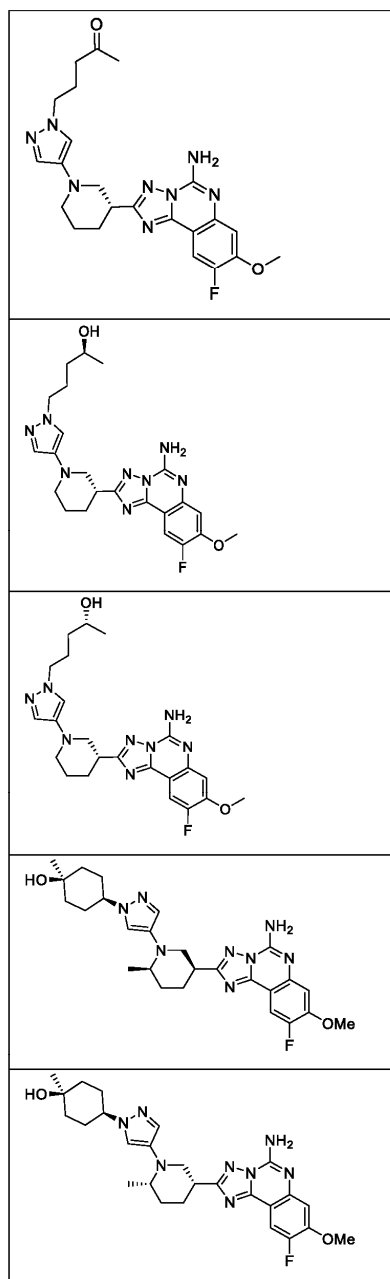
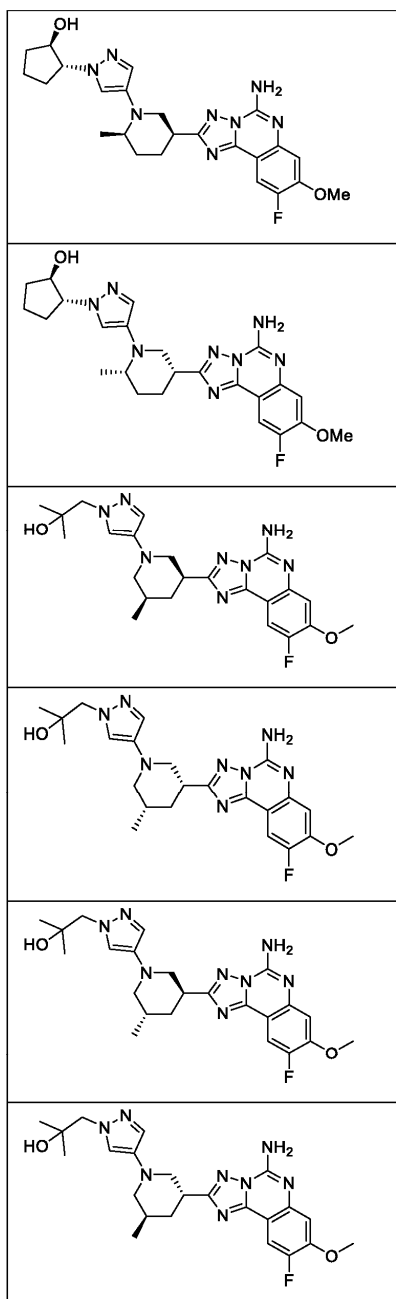


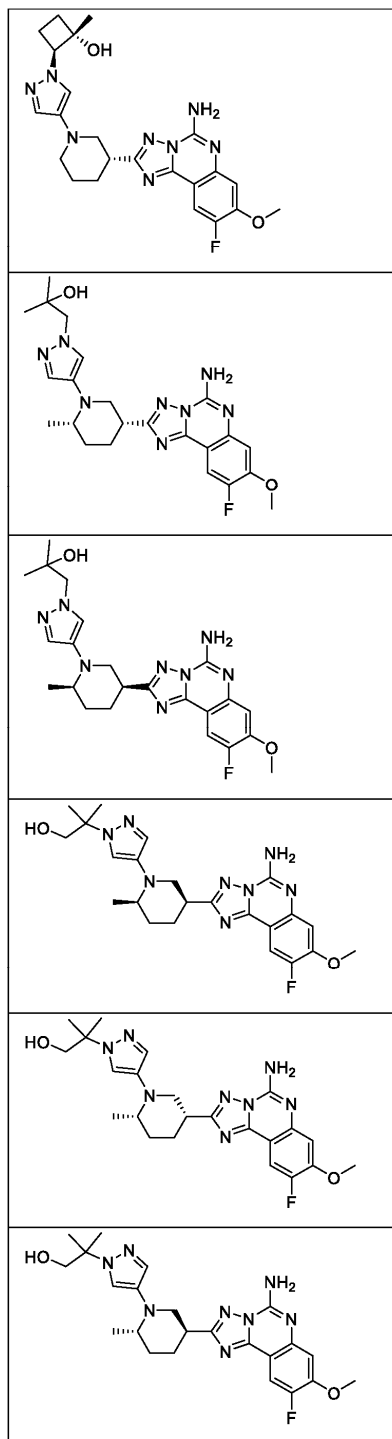
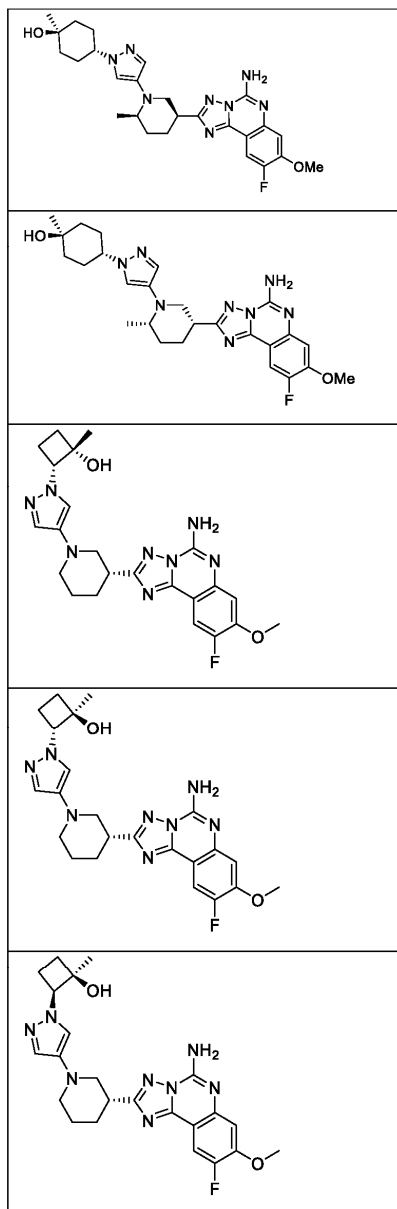


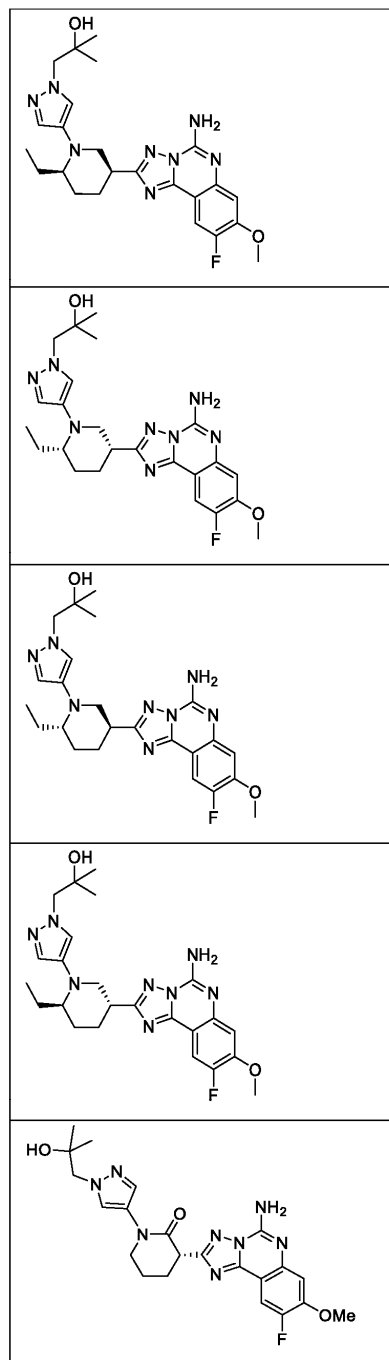
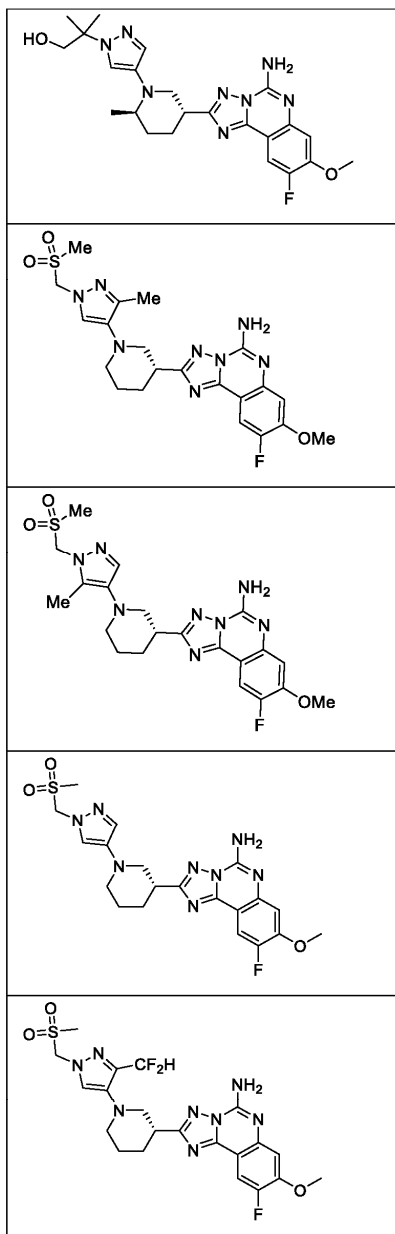


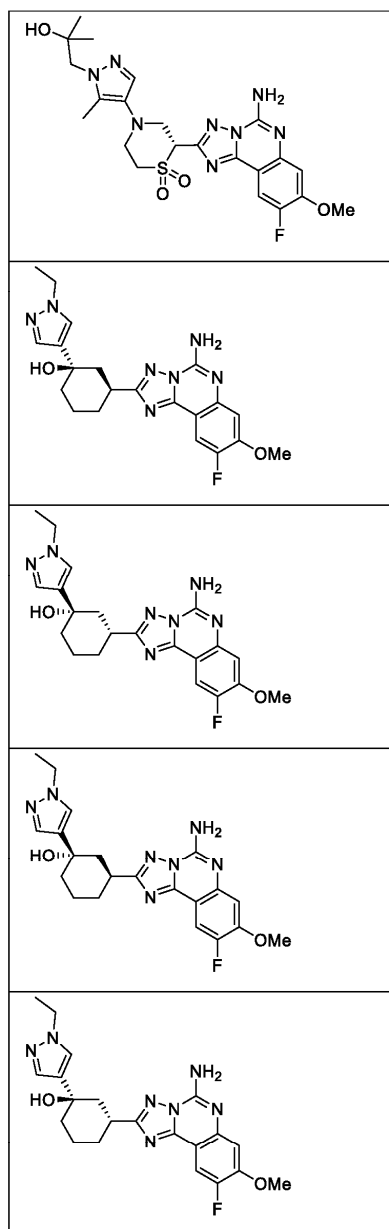
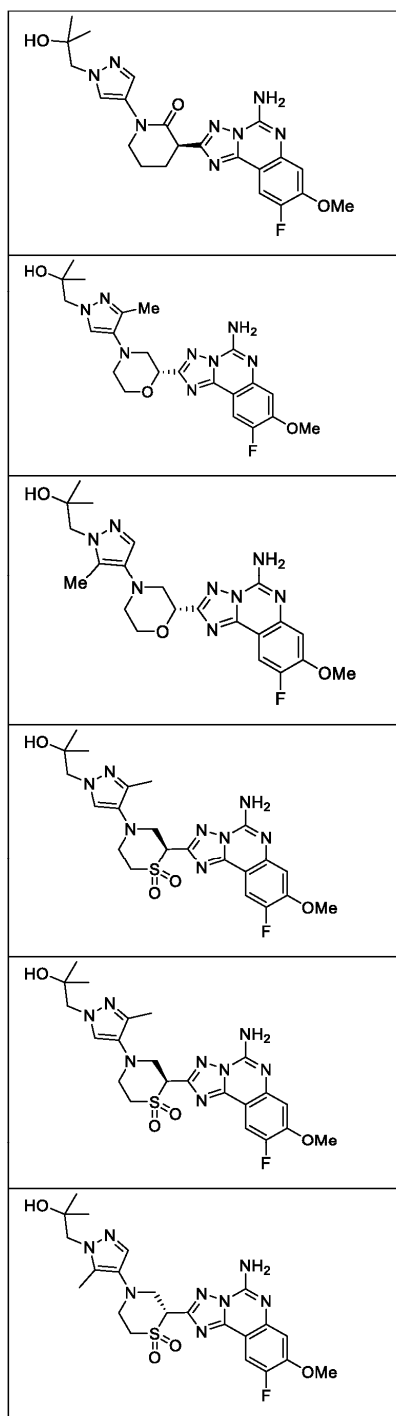


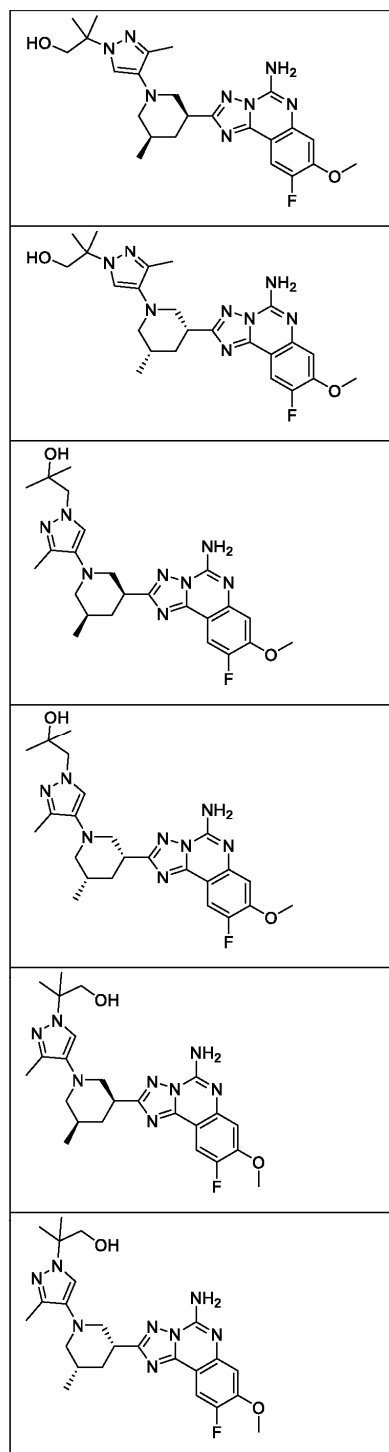
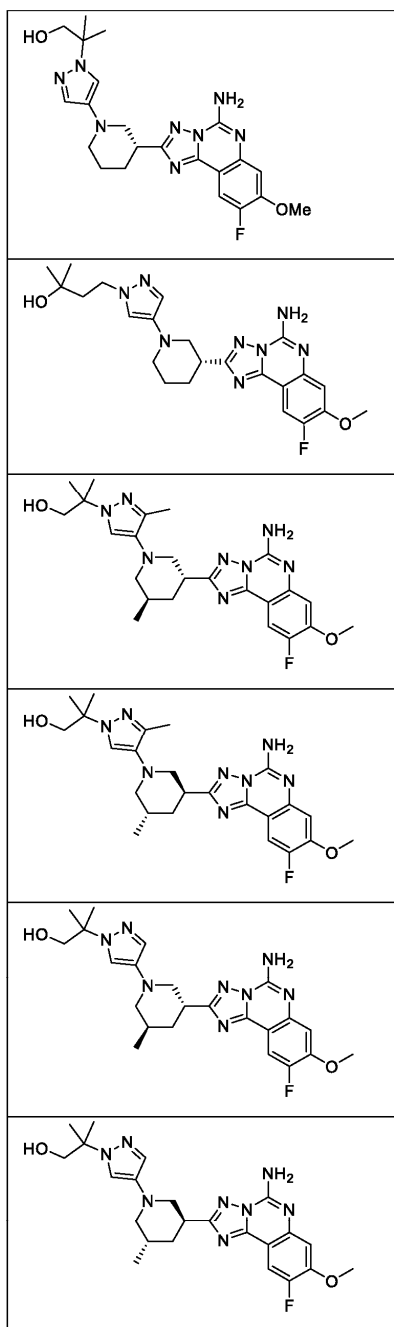


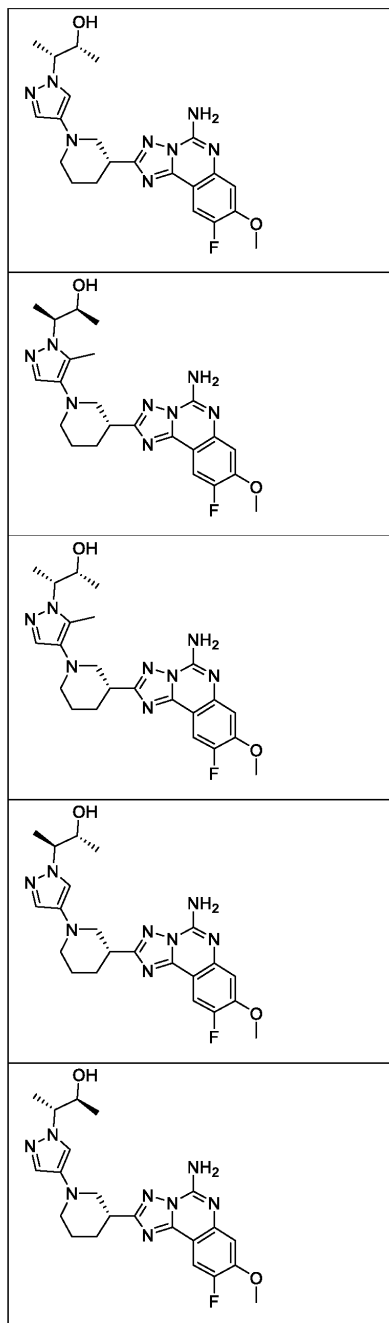
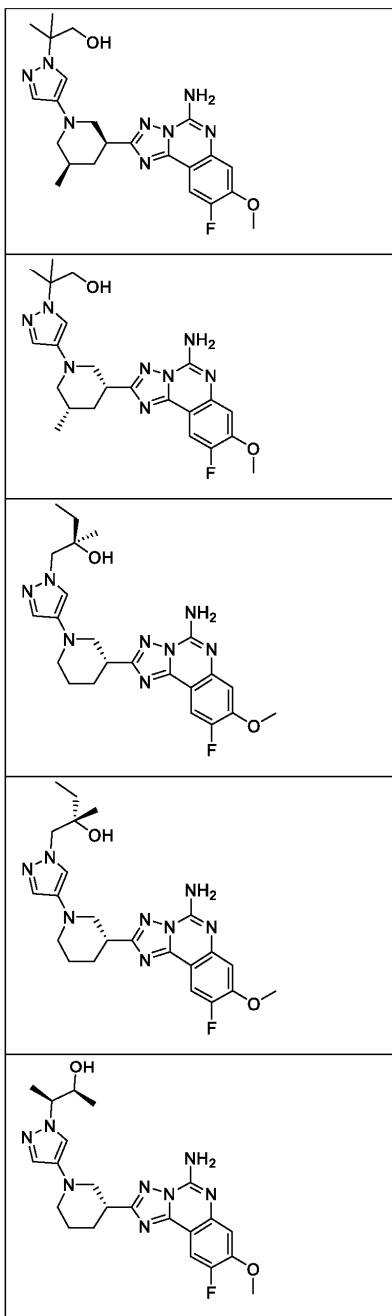


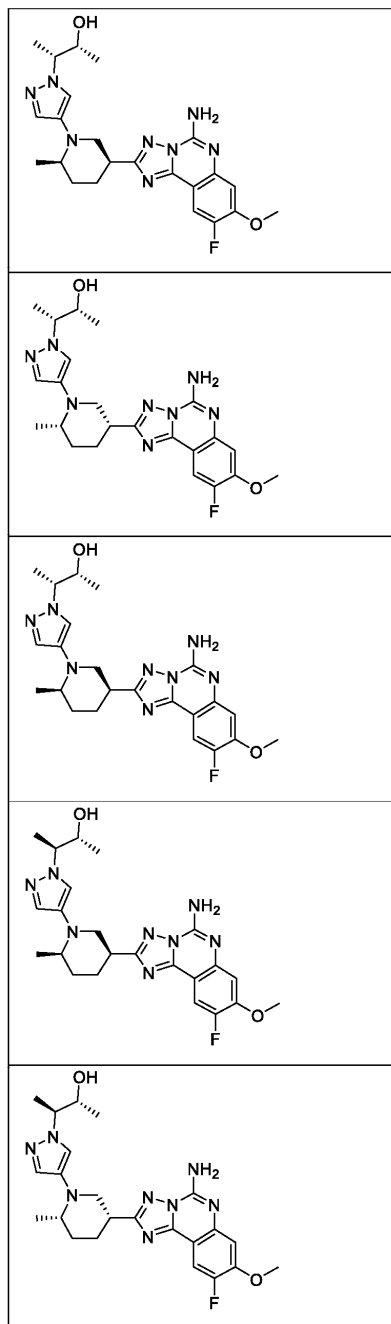
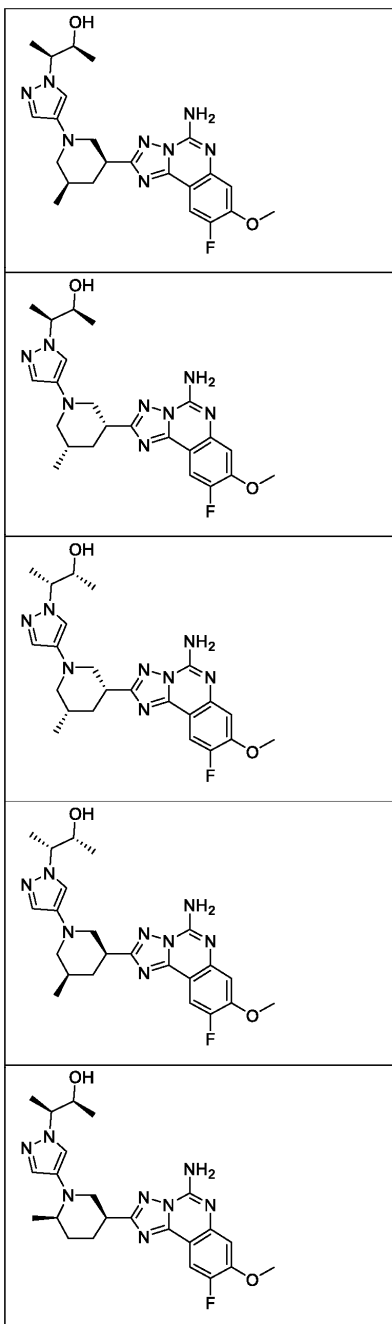


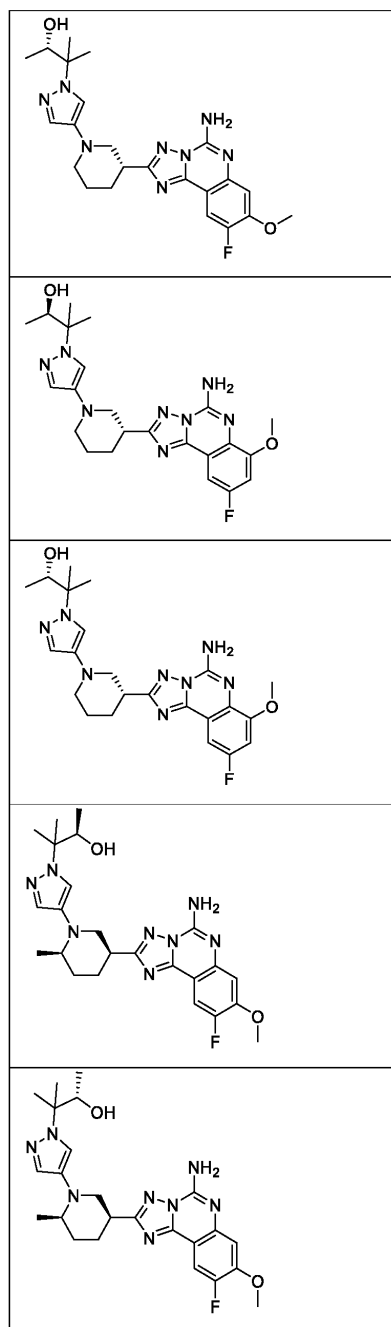
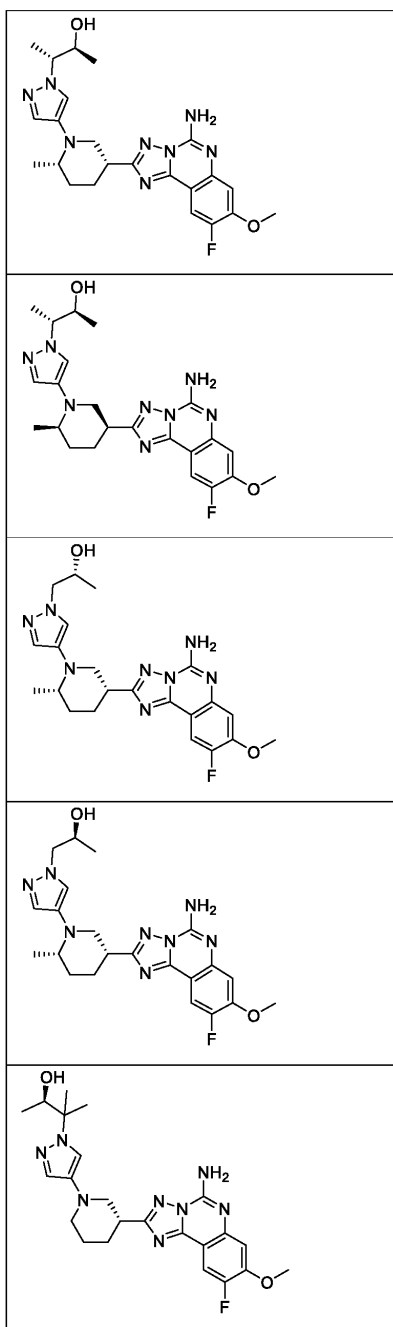


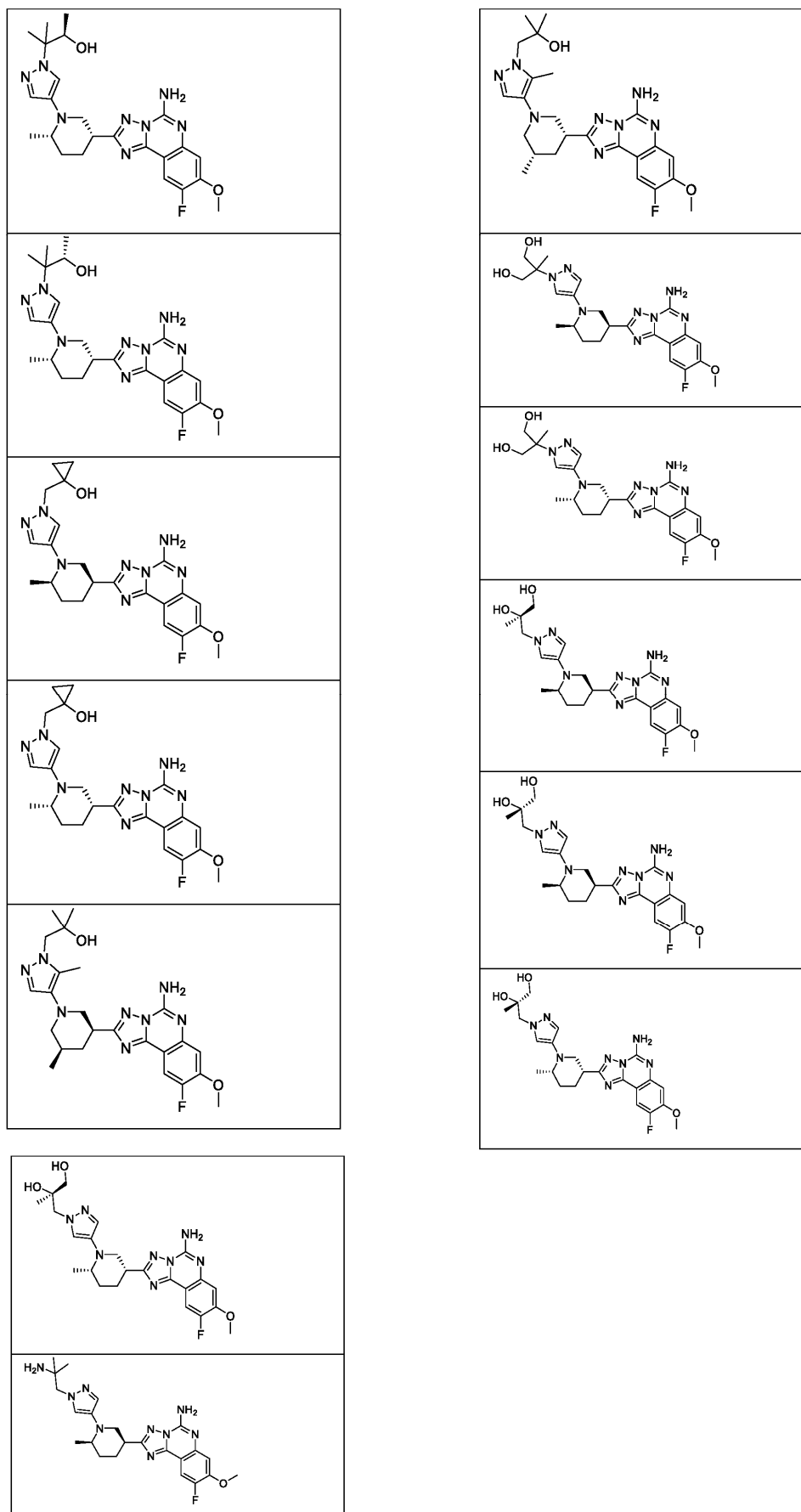












11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для

лечения рака, опосредованного аденозиновыми рецепторами A2a и/или A2b.

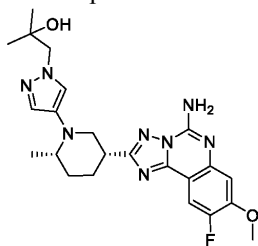
13. Применение по п.12, в котором указанный рак выбран из меланомы, рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью, немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточного рака почки, колоректального рака, рака молочной железы, плоскоклеточного рака легкого, базальной карциномы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, рака почек, мезотелиомы, рака яичников, рака анального канала, рака желчевыводящих путей, рака пищевода, рака слюнных желез, рака предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

14. Применение по п.13, в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с антагонистом PD-1.

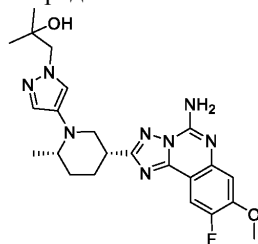
15. Применение по п.14, в котором антагонист PD-1 выбран из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

16. Применение по п.14, в котором антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой:



18. Соединение, при этом соединение представляет собой:



19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Применение соединения по п.17 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака, опосредованного аденозиновыми рецепторами A2a и/или A2b.

21. Применение по п.20, в котором указанный рак выбран из меланомы, рака головы и шеи, классической лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с высокой микросателлитной нестабильностью, немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярной карциномы, светлоклеточного рака почки, колоректального рака, рака молочной железы, плоскоклеточного рака легкого, базальной карциномы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака эндометрия, рака поджелудочной железы, рака печени, рака желудочно-кишечного тракта, множественной миеломы, рака почек, мезотелиомы, рака яичников, рака анального канала, рака желчевыводящих путей, рака пищевода, рака слюнных желез, рака предстательной железы и метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы.

22. Применение по п.20, в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют в комбинации с антагонистом PD-1.

23. Применение по п.22, в котором антагонист PD-1 выбран из пембролизумаба, ниволумаба, атезолизумаба, дурвалумаба и авелумаба.

24. Применение по п.22, в котором антагонист PD-1 представляет собой пембролизумаб.

