

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046562

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.03.26

(21) Номер заявки  
202192195

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.06

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/395 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

---

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗО[2,1-f][1,2,4]ТРИАЗИН-4-АМИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТА TLR7

---

(31) PCT/CN2019/074732; PCT/  
CN2019/098757; PCT/CN2020/073673

(32) 2019.02.07; 2019.07.31; 2020.01.22

(33) CN

(43) 2021.11.16

(86) PCT/CN2020/074436

(87) WO 2020/160710 2020.08.13

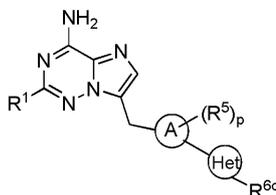
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БЕЙДЖИН, ЛТД. (КУ)

(72) Изобретатель:  
Чжан Голян, Мяо Цзяньчжуан, Чжоу  
Чаню, Чэнь Ган (CN)

(74) Представитель:  
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,  
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(56) WO-A2-2014035140  
WO-A1-2016183094  
WO-A1-2017223414

(57) Предложено производное имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, представляющее собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, которые используются в качестве агониста TLR7 при лечении рака. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие производное имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина, представляющее собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.



(II)

B1

046562

046562

B1

### Область изобретения

Изобретение относится к производному имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в качестве агониста TLR7, и фармацевтической композиции, содержащей их. Изобретение относится к способу лечения рака с применением производного имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин, или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7.

#### Предшествующий уровень техники

Толл-подобные рецепторы (TLR) принадлежат к семейству рецепторов распознавания паттернов (PRR), которые играют ключевую роль в раннем врожденном иммунном ответе, воспринимая высококонсервативные молекулярные паттерны различных патогенов (PAMP), а также эндогенные молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP) (Barton, G.M. and R. Medzhitov (2002). "Toll-like receptors and their ligands." *Curr Top Microbiol Immunol* 270: 81-92).

У человека идентифицировано десять различных TLR. Среди них TLR7, TLR8 и TLR9 принадлежат к одному подсемейству TLR на основании их геномных структур, сходства последовательностей и эндосомальной локализации. Они имеют паттерн экспрессии, ограниченный определенными типами иммунных клеток. TLR7 экспрессируется в В-клетках и плазматических дендритных клетках (пДК), TLR8 экспрессируется в моноцитах и миелоидных дендритных клетках (мДК) (Iwasaki, A. and R. Medzhitov (2004). "Toll-like receptor control of the adaptive immune responses." *Nat Immunol* 5(10): 987-995).

Показано, что в дополнение к одноцепочечной РНК природного лиганда имидазохинолоны (или "имиквимодоподобные" лиганды) и аналоги гуанозина активируют TLR7 и/или 8 с различной специфичностью. Активация TLR7 и/или TLR8 запускает созревание дендритных клеток (ДК) и секрецию провоспалительных цитокинов (van Duin, D., et al. (2006). "Triggering TLR signaling in vaccination." *Trends Immunol* 27(1): 49-55.). Стимулированные ДК посредством цитокинов и презентации антигена дополнительно активируют и стимулируют пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. Таким образом, свойства агонистов TLR составляют эффективную стратегию повышения противоопухолевого иммунитета (Adams, S. (2009). "Toll-like receptor agonists in cancer therapy." *Immunotherapy* 1(6): 949-964).

Имиквимод (агонист TLR7) успешно применяют для лечения многих первичных опухолей кожи и кожных метастазов в качестве единственного противоопухолевого агента с иммуностимулирующей способностью (Stary, G., et al. (2007). "Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells." *J Exp Med* 204(6): 1441-1451., Aranda, F., et al. (2014). "Trial Watch: Toll-like receptor agonists in oncological indications." *Oncoimmunology* 3: e29179).

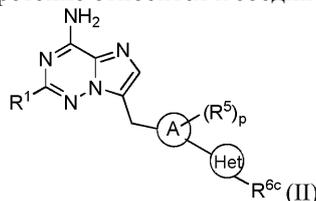
В WO 2016023511 раскрыты соединения пирролопиримидина в качестве агониста TLR7 для лечения противовирусными лекарственными средствами.

В настоящее время прилагаются интенсивные усилия к доклинической и клинической разработке агонистов TLR для терапии раковых заболеваний. Следовательно, существует необходимость в разработке более сильных агонистов TLR для лечения раковых заболеваний.

#### Краткое описание изобретения

Неожиданно авторами изобретения было обнаружено, что описанные в настоящем документе производные имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин демонстрируют более сильную агонистическую активность TLR7, когда кольцо А в формуле (II) непосредственно замещено гетероциклическим кольцом. Авторами изобретения также неожиданно обнаружено, что разветвление алкильного фрагмента в положении 2 производных имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин улучшило активность агониста TLR7.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, -COR<sup>1a</sup>, C(=O)NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup> или -C<sub>1-8</sub>алкил, где указанный -C<sub>1-8</sub>алкил, необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями R<sup>1d</sup>,

R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> независимо представляют собой водород, -C<sub>1-8</sub>алкил, циклоалкил, гетероциклил или арил, где каждый из указанных -C<sub>1-8</sub>алкила, циклоалкила, гетероциклила или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -C<sub>1-8</sub>алкила, необязательно замещенного R<sup>1e</sup>, циклоалкила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, гетероциклила, необязательно замещенного R<sup>1e</sup>, арила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n представляет собой число 3-10, или -OR<sup>1f</sup>,

где R<sup>1c</sup> представляет собой галоген, гидроксил, алкиламино или -C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный галогеном,

где R<sup>1f</sup> представляет собой -C<sub>1-8</sub>алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен -C<sub>1-4</sub>алкилом или галогеном,

$R^{1d}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкиламино, галоген, галоген- $C_{1-8}$ -алкил,  $-C_{1-8}$ -алкил, галоген- $C_{1-8}$ -алкокси,  $-C_{1-8}$ -алкокси, циклоалкил, гетероцикл или арил, кольцо А представляет собой арил или гетероарил,

Нет представляет собой гетероцикл,

$R^5$  представляет собой галоген, гидроксид,  $-C_{1-8}$ -алкил, галоген- $C_{1-8}$ -алкил,  $-C_{1-8}$ -алкокси, галоген- $C_{1-8}$ -алкокси или  $-C(=O)OR^{5a}$ , где  $R^{5a}$  представляет собой водород,  $-C_{1-8}$ -алкил или галоген- $C_{1-8}$ -алкил,

р представляет собой число, равное 0, 1, 2 или 3,

$R^{6c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^{6d}$ ,  $-NR^{6d}R^{6e}$ ,  $-COR^{6d}$ ,  $-SO_2R^{6d}$ ,  $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ ,  $-N(R^{6d})C(=O)R^{6e}$ ,  $-C_{1-8}$ -алкил или гетероцикл, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ -алкила или гетероцикла независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^6$  или  $R^{6c}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1-8}$ -алкил, алкенил, циклоалкил, гетероцикл или арил, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ -алкила, алкенила, циклоалкила, гетероцикла или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^{6g}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $-OR^{6h}$ ,  $-NR^{6h}R^{6i}$ ,  $-COR^{6h}$ ,  $-C(=O)OR^{6h}$ ,  $-C(=O)NR^{6h}R^{6i}$ ,  $-C(=NR^{6h})NR^{6i}R^{6j}$ ,  $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ ,  $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$ ,  $-N(R^{6h})C(O)NR^{6i}R^{6j}$ ,  $-N(R^{6h})S(O)NR^{6i}R^{6j}$ ,  $-N(R^{6h})S(O)_2NR^{6i}R^{6j}$ ,  $-NR^6SO_2R^{6i}$ ,  $-C_{1-8}$ -алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил,

$R^{6h}$ ,  $R^{6i}$  и  $R^{6j}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1-8}$ -алкил,  $-C_{1-8}$ -алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ -алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена,  $-C_{1-4}$ -алкила,  $-C_{1-4}$ -алкокси, гидроксид, нитро,  $-NH_2$ , алкиламино, диалкиламино или циано;

указанный алкенил представляет собой углеводородную группу, выбранную из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь  $C=C$  и от 2 до 8 атомов углерода;

указанный циклоалкил представляет собой углеводородную группу, выбранную из насыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические, и бициклические, и трициклические группы и содержащих от 3 до 12 атомов углерода;

указанный арил представляет собой фенил;

указанный гетероарил представляет собой группу, выбранную из

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод,

7-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод, и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл представляет собой неароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца, при этом оставшиеся члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклический 4-9-членный гетероцикл, 5-20-членное конденсированное кольцо, 5-14-членное мостиковое кольцо и 5-20-членное спирокольцо;

указанный алкиламино представляет собой  $-NH(-C_{1-8}\text{алкил})$ ; и

указанный диалкиламино представляет собой  $-N(-C_{1-8}\text{алкил})_2$ .

Определение  $R^1$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$  или  $-NR^{1a}R^{1b}$ , где  $R^{1a}$  и  $R^{1b}$  являются такими, как определено для формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$  или  $-NR^{1a}R^{1b}$ , где  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1-8}$ -алкил, где каждый из указанного  $-C_{1-8}$ -алкила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гетероцикла, необязательно замещенного  $R^{1c}$ , арила, необязательно замещенного  $R^{1c}$ ,  $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ , где n представляет собой число 3-10, предпочтительно 4-8, более предпочтительно 5-7, или  $-OR^{1f}$ ,

где  $R^{1c}$  представляет собой галоген или  $-C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный галогеном,

где  $R^{1f}$  представляет собой  $-C_{1-8}$ -алкил, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен  $-C_{1-4}$ -алкилом или галогеном.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$ , где  $R^{1a}$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$ , где  $R^{1a}$  представляет собой  $-C_{1-8}$ -алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена,

-C<sub>1-8</sub>алкила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, циклоалкила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, арила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- (где n равно от 3 до 10), или -OR<sup>1f</sup>, где R<sup>1c</sup> и R<sup>1f</sup> являются такими, как определено для формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой незамещенный C<sub>1-8</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> является прямым. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой разветвленный алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой разветвленный алкил, предпочтительно -C<sub>4-8</sub>алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении по отношению к атому кислорода, включая, но не ограничиваясь ими, бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил, гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, гексокси, гептокси или октокси. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> предпочтительно представляет собой пропокси, изопрпрокси, н-бутокси, изобутокси, бутан-2-илокси (вторбутокси), пентан-2-илокси, пентан-3-илокси, 2-метилбутокси, гептан-2-илокси, гептан-3-илокси, гептан-4-илокси или октан-5-илокси. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой н-бутокси, бутан-2-илокси (вторбутокси), пентан-2-илокси, пентан-3-илокси, гептан-2-илокси, гептан-3-илокси, гептан-4-илокси, октан-2-илокси, октан-3-илокси, октан-4-илокси или октан-5-илокси.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>4-8</sub>алкил, где указанный алкил замещен от 1 до 3 атомами галогена, например фтором.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>1-3</sub>алкил, где указанный алкил замещен циклоалкилом, необязательно замещенным R<sup>1c</sup>, арилом, необязательно замещенным R<sup>1c</sup>, где R<sup>1c</sup> является таким, как определено для формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>1-3</sub>алкил, где указанный алкил замещен арилом, например фенилом. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 2-фенетокси или 3-фенилпропокси.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>1-3</sub>алкил, где указанный алкил замещен -OR<sup>1f</sup>, где R<sup>1f</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил или арил (например, фенил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 2-метоксиэтокси или 2-феноксизэтокси.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -OR<sup>1a</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>1-3</sub>алкил, где указанный алкил замещен CH<sub>3</sub>-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n равно от 3 до 10, предпочтительно 3 или 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления R представляет собой 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-илокси.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, где каждый из R<sup>1a</sup> и R<sup>1b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-8</sub>алкил, предпочтительно -C<sub>1-6</sub>алкил, где указанный алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, C<sub>1-8</sub>алкила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, циклоалкила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, гетероциклила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, арила, необязательно замещенного R<sup>1c</sup>, где R<sup>1c</sup> представляет собой -C<sub>1-6</sub>алкил, например метил.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой водород, и R<sup>1b</sup> представляет собой прямой или разветвленный -C<sub>1-8</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -NR<sup>1a</sup>R<sup>1b</sup>, где R<sup>1a</sup> представляет собой водород, R<sup>1b</sup> представляет собой разветвленный алкил, предпочтительно -C<sub>4-8</sub>алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении по отношению к атому кислорода, включая, но не ограничиваясь ими, бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил, гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой бутиламино, N-бутил-N-метиламино или изопентиламино.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> необязательно частично или полностью дейтерирован, то есть один или более связанных(х) с углеродом водород(ов) в определении R<sup>1</sup> заменен(ы) одним или более дейтерием(ями).

Определение R<sup>5</sup>.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой галоген, гидроксид, C<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-8</sub>алкил, C<sub>1-8</sub>алкокси, галогенC<sub>1-8</sub>алкокси или -C(=O)OR<sup>5a</sup>, где R<sup>5a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-8</sub>алкил или галогенC<sub>1-8</sub>алкил, и r представляет собой число, равное 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой галоген, C<sub>1-3</sub>алкил, галогенC<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкокси или галогенC<sub>1-8</sub>алкокси. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой метил, этил, пропил, метокси, этокси, пропокси, изопрпрокси, трифторметокси или трифторметил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления  $r$  представляет собою число, равное 1.

В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  и  $\text{Het-R}^{6c}$  находятся в орто-положениях кольца А.

Определение кольца А.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-8-членный, предпочтительно 5-6-членный гетероарил, содержащий один или два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, предпочтительно 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два атома азота в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридил, например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил или пиридин-6-ил, предпочтительно пиридин-2-ил или пиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиразолил, то есть 1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, например 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил.

Определение  $\text{Het}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой моноциклический гетероцикл, в некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой конденсированный бициклический гетероцикл, и в некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой спиробициклический гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой насыщенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один или два или три гетероатома азота в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой 5- или 6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома азота в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой пирролидинил (например, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил), пиперидинил (например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил), триазолил (например, 1Н-1,2,4-триазол-1-ил), азепапил (например, азепап-2-ил, азепап-3-ил, азепап-4-ил, азепап-5-ил), диазепанил (например, 1,4- diaзепан-1-ил, 1,4- diaзепан-2-ил, 1,4- diaзепан-3-ил, 1,4- diaзепан-4-ил), пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил) или морфолино.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца. В некоторых примерах  $\text{Het}$  представляет собой 2,5-дизабипирило[2.2.1]гептан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  представляет собой 6-14-членный, и более предпочтительно 7-10-членный спиробициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой спирогептанил, спиродеканил или спирононанил, содержащий один или два атома азота в качестве членов кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения гетероцикл представляет собой 8-азаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил.

Определение  $R^{6c}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6c}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{Het}$  необязательно замещен одним  $R^{6c}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^{6d}$ ,  $-\text{NR}^{6d}\text{R}^{6c}$ ,  $-\text{COR}^{6d}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{6d}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6d}\text{R}^{6c}$  или  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, где указанный  $-\text{C}_{1-8}$ алкил независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^{6d}$  и  $R^{6c}$  независимо представляют собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил,  $-\text{C}_{2-8}$ алкенил, гетероцикл или арил, где каждый из указанных  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,  $-\text{C}_{2-8}$ алкенила, гетероцикла или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^{6g}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген,  $-\text{OR}^{6h}$ ,  $-\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6i}$ ,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, гетероцикл, арил или гетероарил,

$R^{6h}$  и  $R^{6i}$  независимо представляют собой водород или  $-\text{C}_{1-8}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-\text{COR}^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями  $R^{6g}$ , где  $R^{6g}$  представляет собой  $-\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, арил или гетероарил, где  $R^{6h}$  и  $R^{6i}$  являются такими, как определено для формулы (II). В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-\text{COR}^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-8}$ алкил (предпочтительно  $\text{C}_{1-6}$ алкил, более предпочтительно  $\text{C}_{1-4}$ алкил), необязательно замещенный одним или двумя заместителями  $R^g$ , где  $R^g$  представляет собой  $-\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, арил или гетероарил, где каждый из  $R^{6h}$  и  $R^{6i}$  независимо представляет собой водород или  $-\text{C}_{1-8}$ алкил (предпочтительно  $\text{C}_{1-6}$ алкил, более предпочтительно  $\text{C}_{1-4}$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-COR^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой  $-C_{2,8}$ алкенил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-COR^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой ацетил, 2-(диметиламино)ацетил, 2-(диметиламино)ацетил, аминоацетил, 2-(метиламино)ацетил, 3-(диметиламино)пропаноил, 4-(диметиламино)бутаноил, 5-(диметиламино)пентаноил, (2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноил, 2-(метиламино)ацетил, 2-амино-4-метилпентаноил, 2-амино-3-метилбутаноил, 2-(диметиламино)ацетил, фенилпропаноил, 2-(пиперазин-1-ил)ацетил, акрилоил, пиперазин-2-карбонил, пиперидин-4-карбонил, пирролидин-2-карбонил или 2-(N-метилацетамидо)ацетил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-C_{1,8}$ алкокси, предпочтительно  $-C_{1,6}$ алкокси, например, метокси.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-C_{1,8}$ алкил, предпочтительно  $-C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями  $R^{6g}$ , где  $R^{6g}$  представляет собой  $-OR^{6h}$ ,  $-NR^{6h}R^{6i}$ , гетероцикл, арил, где  $R^{6h}$  и  $R^{6i}$  являются такими, как определено для формулы (II). В некоторых аспектах  $R^{6c}$  представляет собой  $-C_{1,8}$ алкил, предпочтительно  $-C_{1,6}$ алкил, необязательно замещенный одним заместителем  $R^{6g}$ , где  $R^{6g}$  представляет собой  $-OR^{6h}$ ,  $-NR^{6h}R^{6i}$ , гетероцикл (например, морфолино), арил (например, фенил), где  $R^{6h}$  и  $R^{6i}$  представляет собой  $-C_{1,4}$ алкил, предпочтительно метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой метил, этил, изобутил, метоксиметил, 2-метоксиэтил, (метиламино)метил, 2-(диметиламино)этил, (диметиламино)метил, 2-аминоэтил, 2-(метиламино)этил, 2-(диметиламино)этил, морфолинометил или фенил этил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним заместителем  $R^{6g}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним заместителем  $R^{6g}$ , который представляет собой гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой 4-морфолинопиперидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^c$  представляет собой  $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ , где  $R^{6d}$  и  $R^{6e}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1,8}$ алкил (предпочтительно  $-C_{1,3}$ алкил) или арил, где указанный  $-C_{1,8}$ алкил или ар ил независимо и необязательно замещен галогеном или  $-C_{1,4}$ алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ , где  $R^{6d}$  и  $R^{6e}$  независимо представляют собой водород и  $-C_{1,4}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ , где  $R^{6d}$  и  $R^{6e}$  независимо представляют собой водород и арил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой диметилкарбамоил, изопропилкарбамоил или 2,4,5-трифторфенилкарбамоил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-NR^{6d}R^{6e}$ , где  $R^{6d}$  и  $R^{6e}$  независимо представляют собой водород или  $-C_{1,8}$ алкил (предпочтительно  $-C_{1,6}$ алкил, более предпочтительно  $-C_{1,3}$ алкил, наиболее предпочтительно метил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой диметиламино или амина.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-SO_2R^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой  $-C_{1,8}$ алкил,  $-C_{2,8}$ алкенил, циклоалкил, гетероцикл или арил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой  $-SO_2R^{6d}$ , где  $R^{6d}$  представляет собой  $-C_{1,8}$ алкил (предпочтительно  $-C_{1,6}$ алкил). В некоторых вариантах осуществления  $R^{6c}$  представляет собой пропилсульфонил.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, (диметиламино)метила или диметиламино. В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой 1-метилпирролидин-3-ил, пирролидин-1-ил, 3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил или 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой пиперазинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из акрилоила, 2-(диметиламино)ацетила, аминоацетила, 2-(метиламино)ацетила, 3-(диметиламино)пропаноила, 2-(пиперазин-1-ил)ацетила, пиперазин-2-карбонила, 4-(диметиламино)бутаноила, 5-(диметиламино)пентаноила, метила, пиперидин-4-карбонила, ацетила, 2-(N-метилацетамидо)ацетила, изопропилкарбамоила, 2,4,5-трифторфенилкарбамоила, (2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноила, 2-метоксиэтила, 2-(метиламино)ацетила, этила, изобутила, пирролидин-2-карбонила, 2-амино-4-метилпентаноила, 2-амино-3-метилбутаноила, 2-(диметиламино)ацетила, 2-(метиламино)этила, 2-(диметиламино)этила, амина, фенилпропаноила, пропилсульфонила или 2-аминоэтила. В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (4-аминоацетил)пиперазин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(пиперазин-2-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(4-(диметиламино)бутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(5-(диметиламино)пентаноил)пиперазин-1-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил, 4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-(2-(N-метилацетамидо)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(изопропилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(2,4,5-трифторфенилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил, 4-((2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-

1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-изобутилпиперазин-1-ил, 4-(пирролидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (S)-2-метилпиперазин-1-ил, (R)-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(пропилсульфонил)пиперазин-1-ил, 4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил или 3-метилпиперазин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из 2-(диметиламино)ацетила, метокси, метоксиметила, (метиламино)метила, 4-морфолинопиперидин-1-ила, морфолинометила, 2-(диметиламино)этила, фенил этила, (диметиламино)метила, amino, диметиламино или диметилкарбамоила. В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой пиперидин-4-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-1-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-4-ил, 4-метокси-пиперидин-1-ил, 4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил, 4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил, (4-морфолинопиперидин-1-ил)пиперидин-3-ил, 4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил, 1-фенилэтилпиперидин-4-ил, 4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-(диметиламино)пиперидин-1-ил или 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ил.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой азепан-1-ил или 1,4-дiazепан-1-ил.

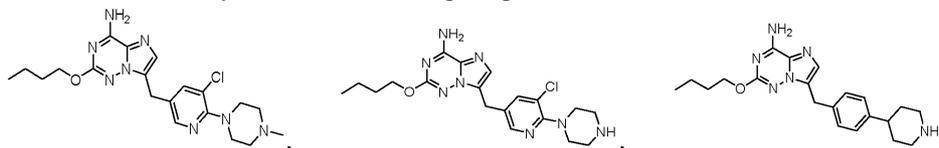
В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой октагидро-2H-изоиндол-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой морфолино.

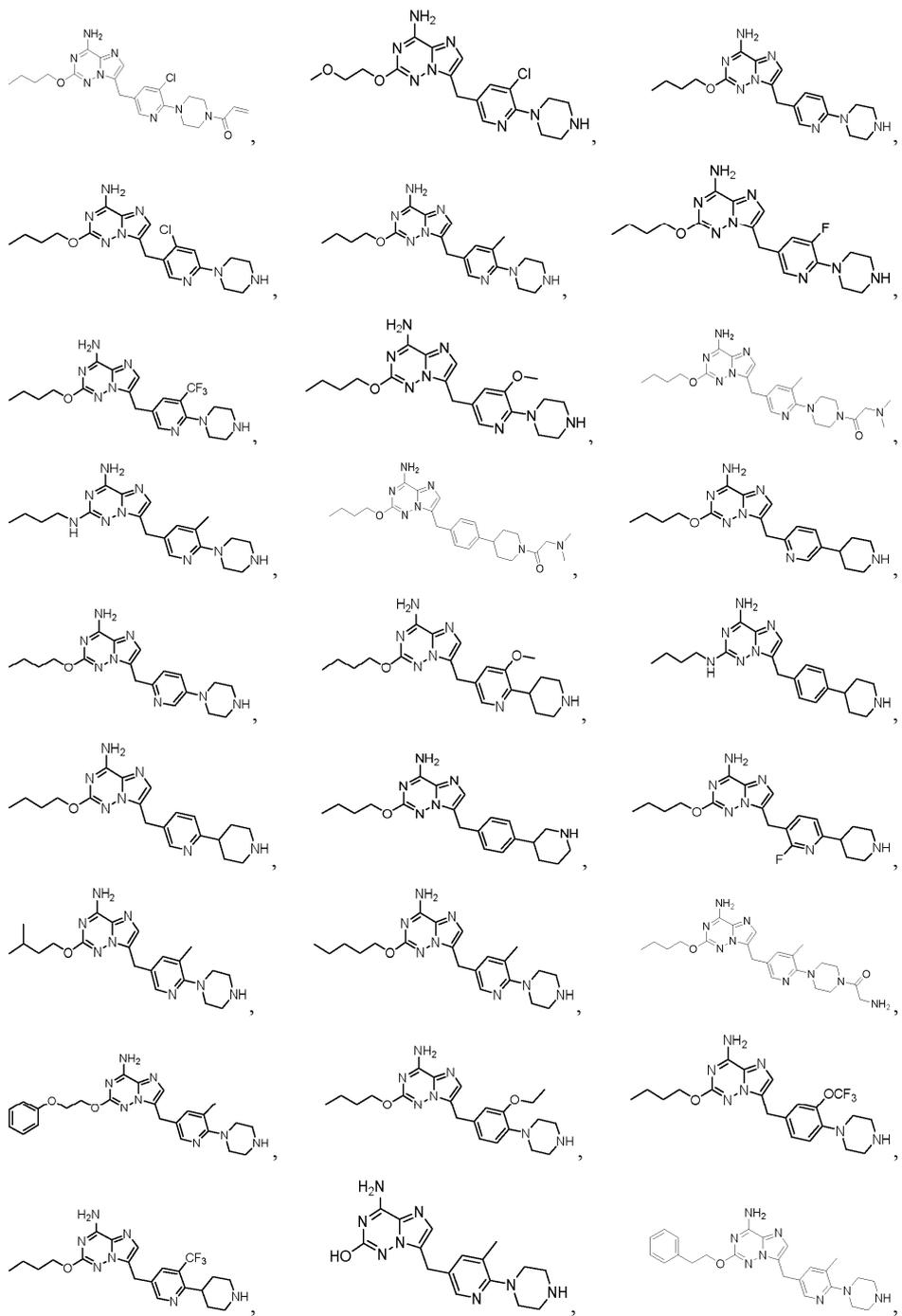
В некоторых вариантах осуществления Нет представляет собой 8-азаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,7-дiazспиро[3.5]нонан-7-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил, (1R,4R)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил, и метиленовая группа и Нет на фенильном кольце находятся в пара-положениях фенильного кольца, и указанное фенильное кольцо дополнительно необязательно замещено одним  $R^5$ , где  $R^5$  является таким, как определено в каждом из приведенных выше вариантов осуществления. В других вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридил, и метиленовая группа и Нет на пиридинильном кольце находятся в пара-положениях пиридинильного кольца, и указанное пиридинильное кольцо дополнительно необязательно замещено одним  $R^5$ , где  $R^5$  является таким, как определено в каждом из приведенных выше вариантов осуществления. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридин-2-ил или пиридин-3-ил.

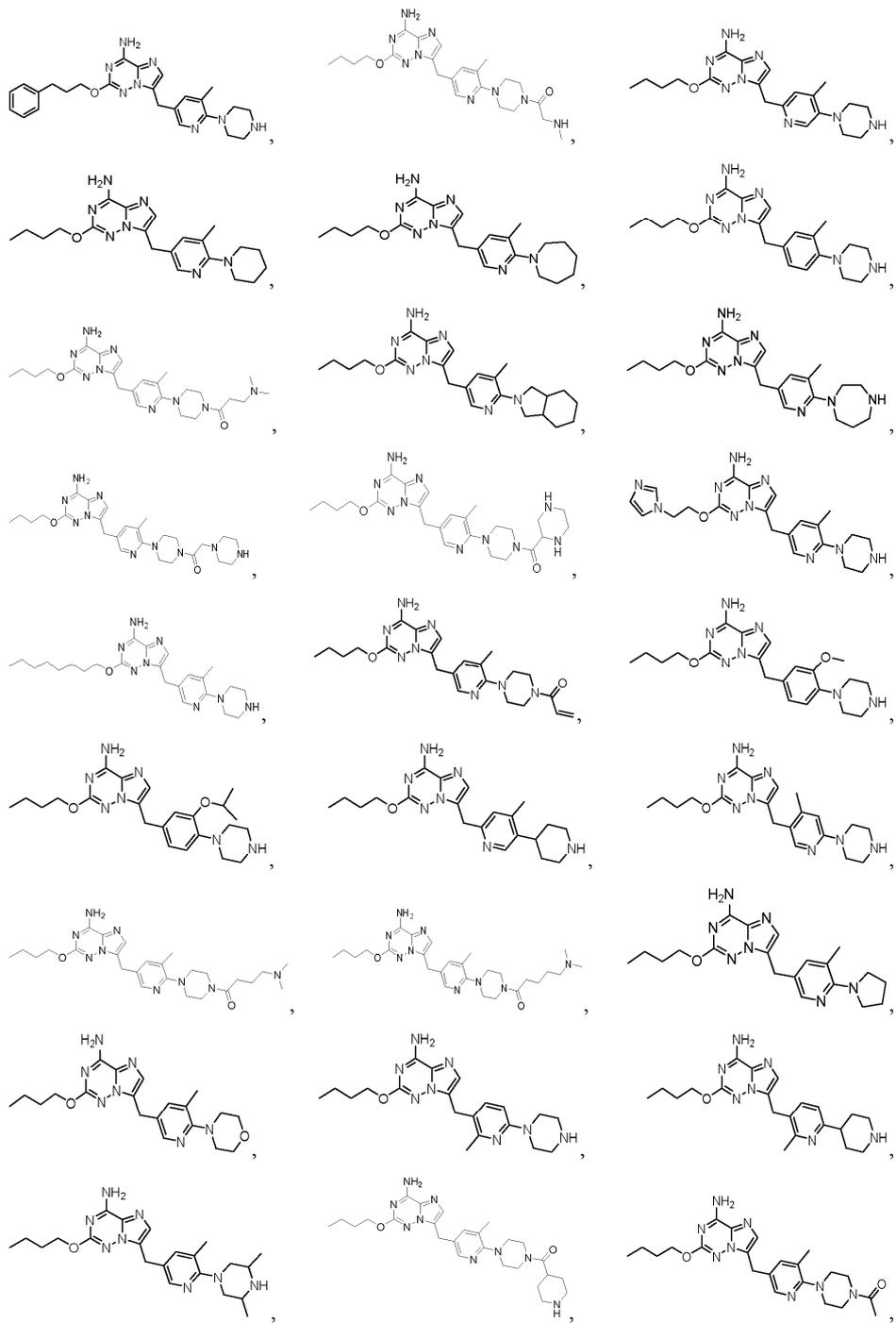
В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, выбранные из конкретных соединений, приведенных в настоящем документе в качестве примеров:



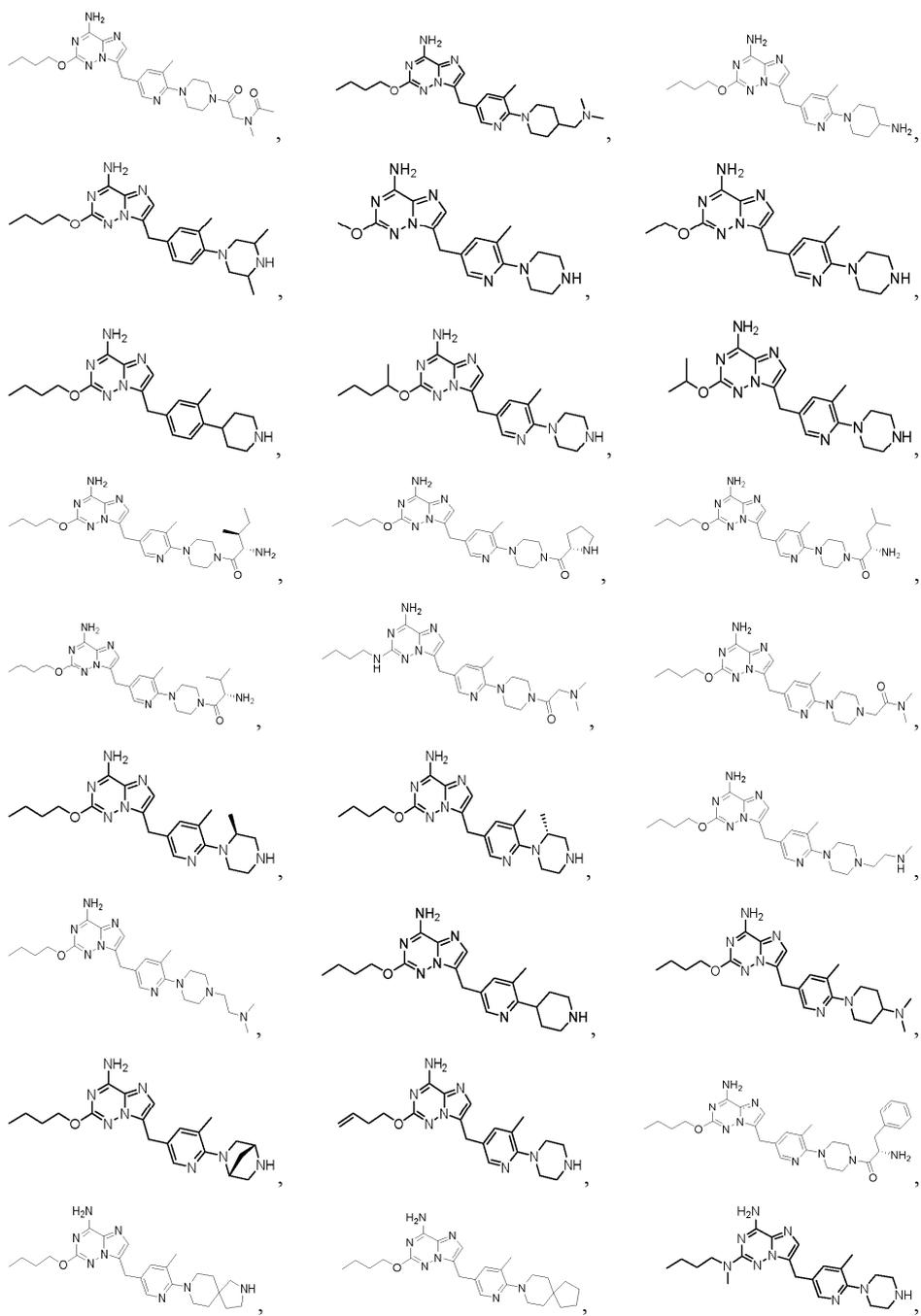
046562



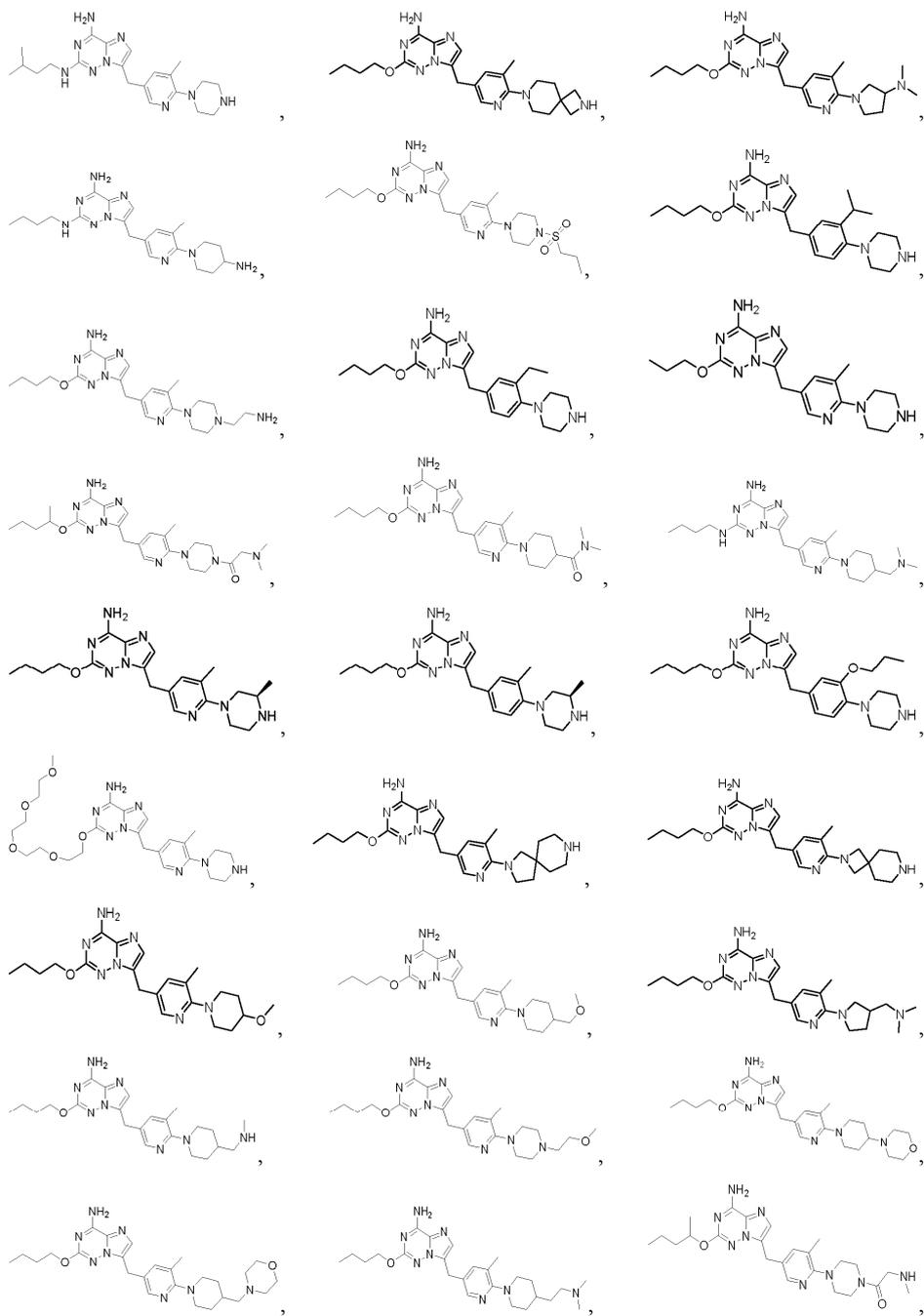
046562

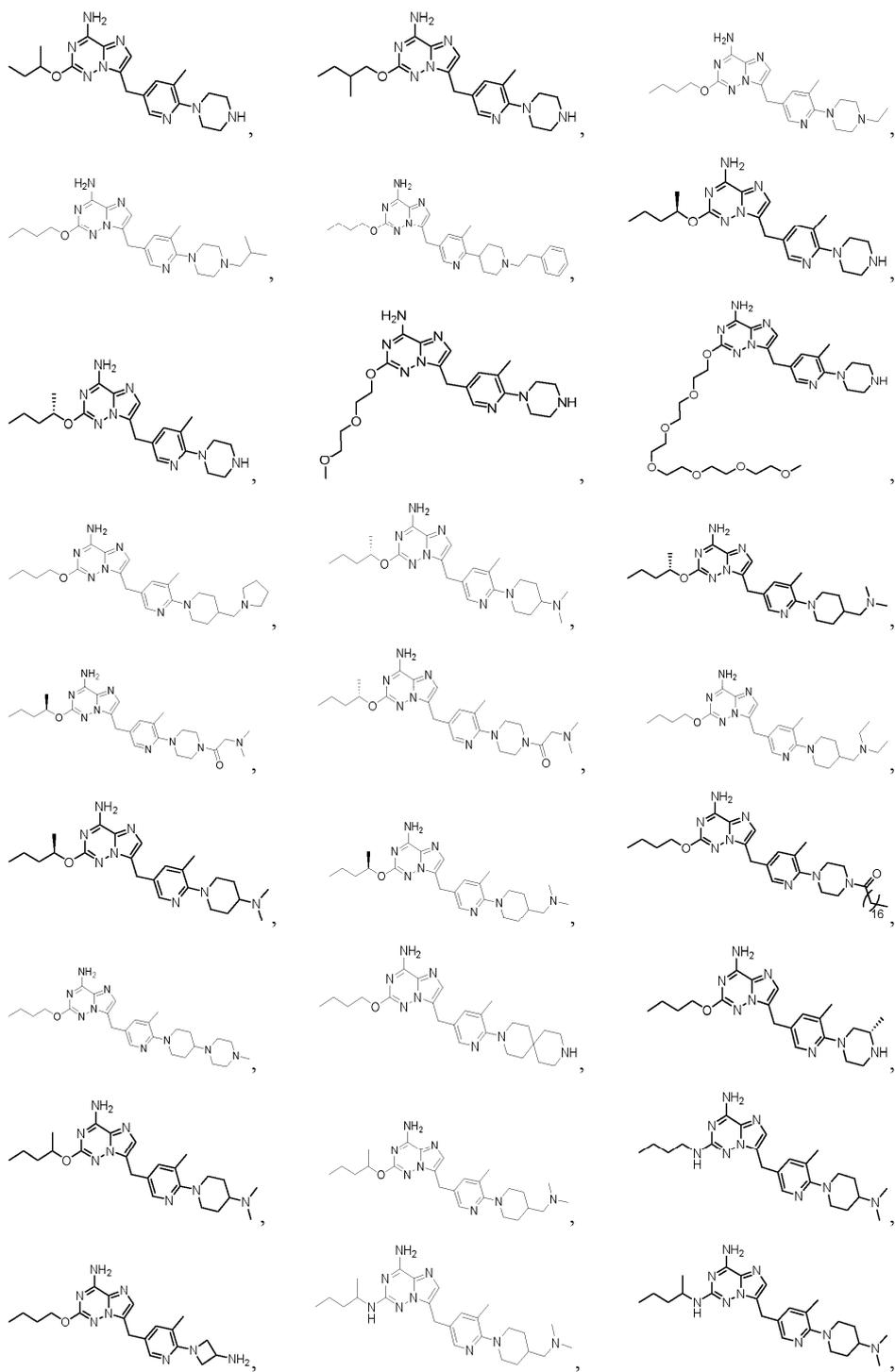


046562

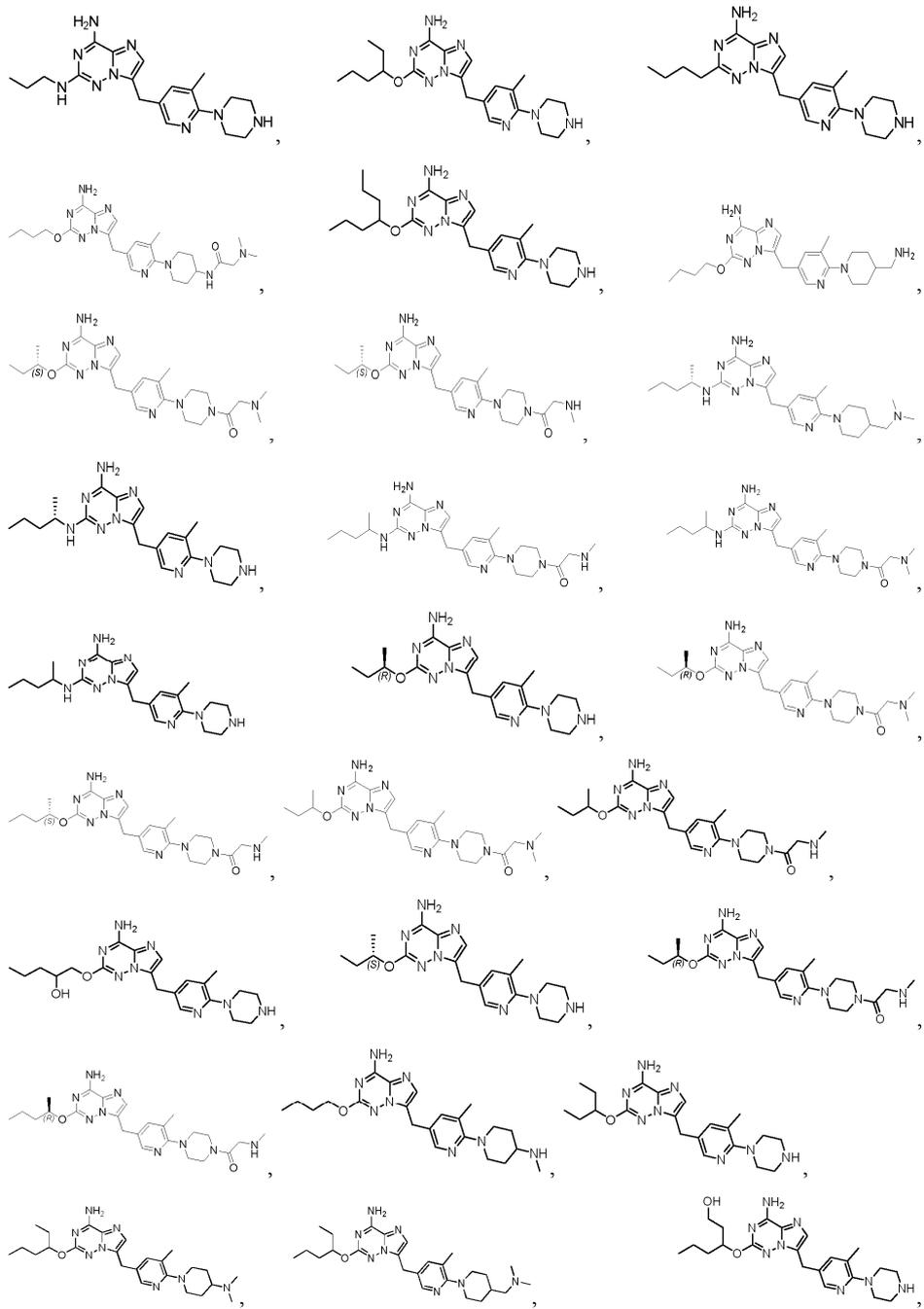


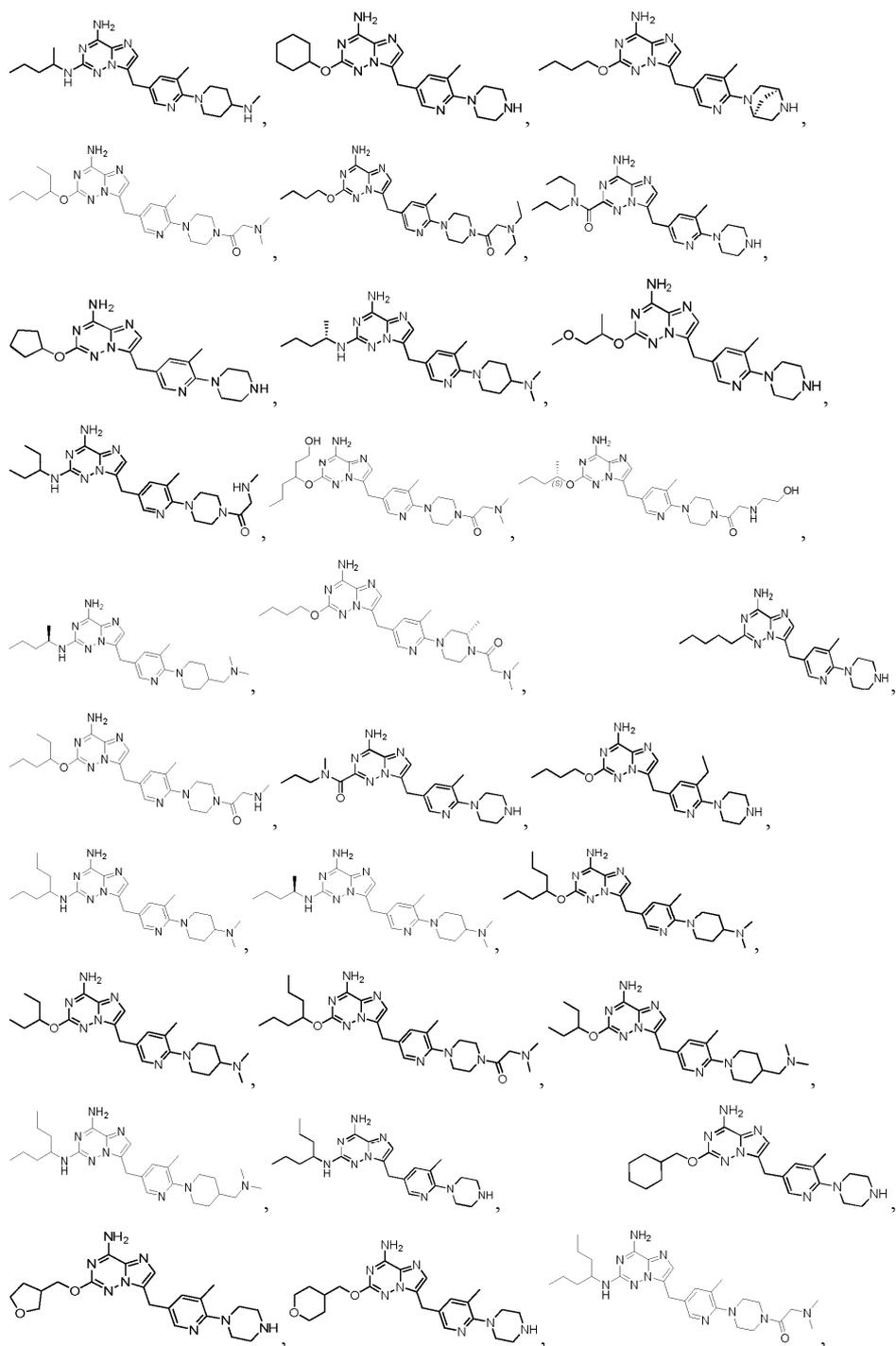
046562

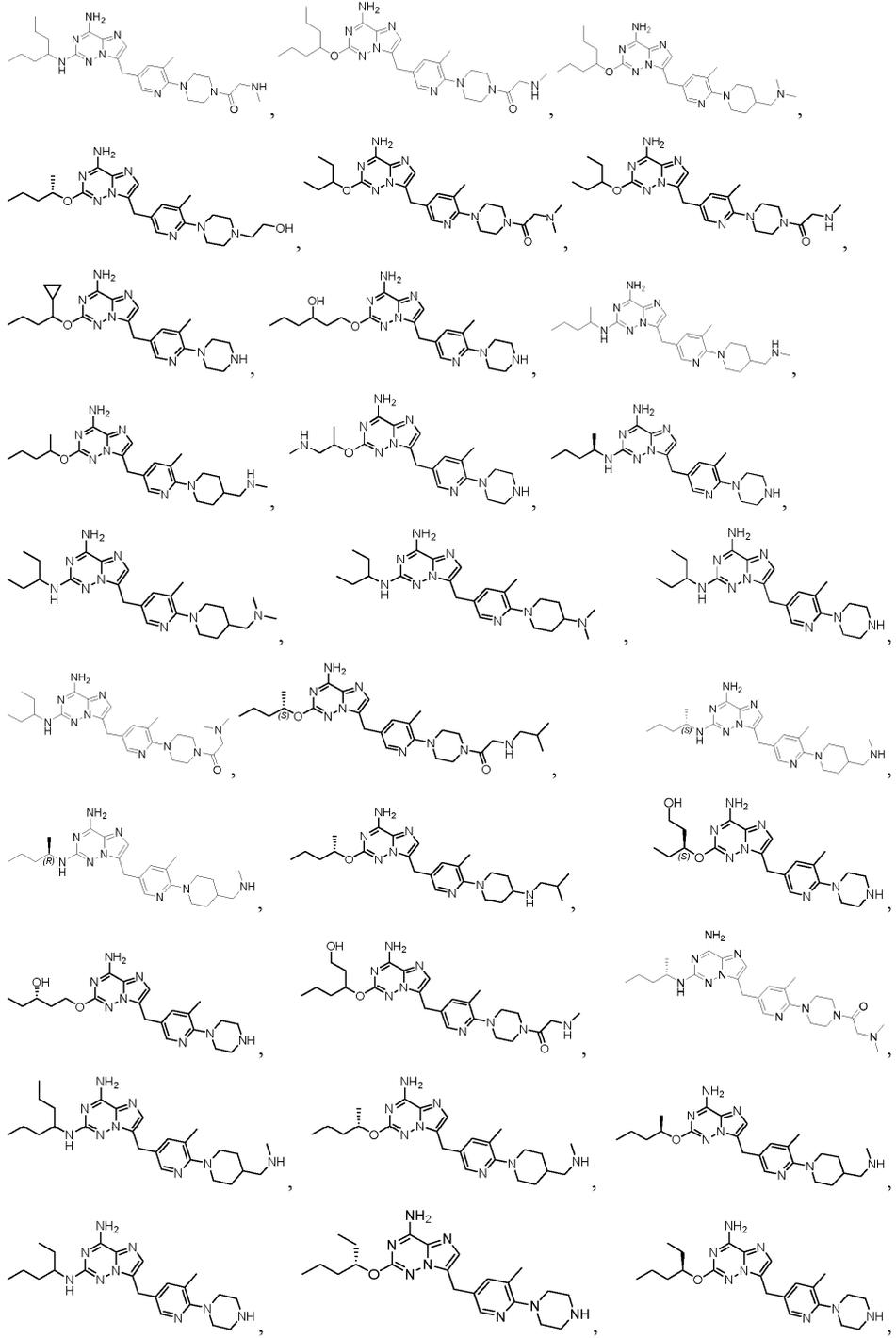


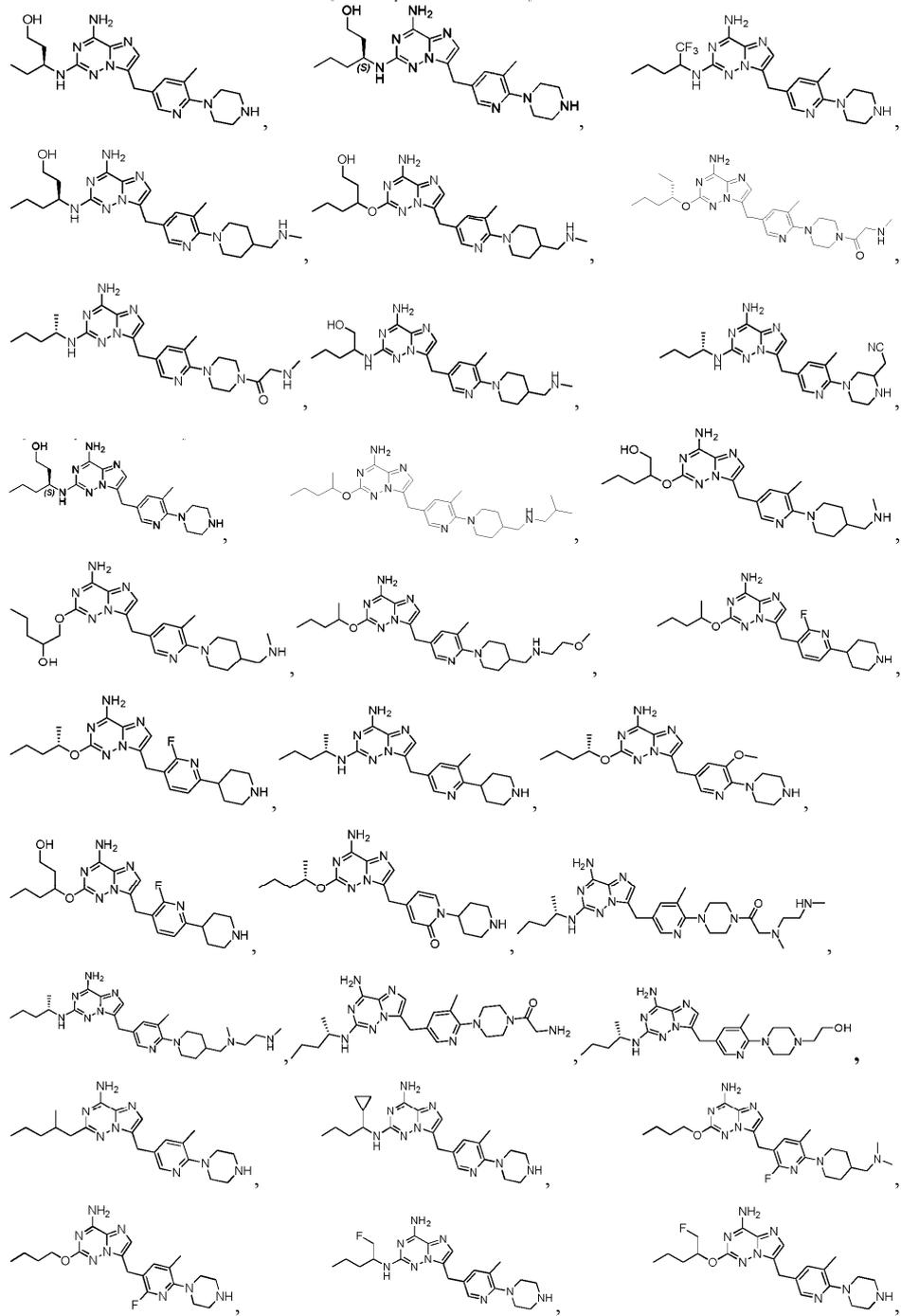


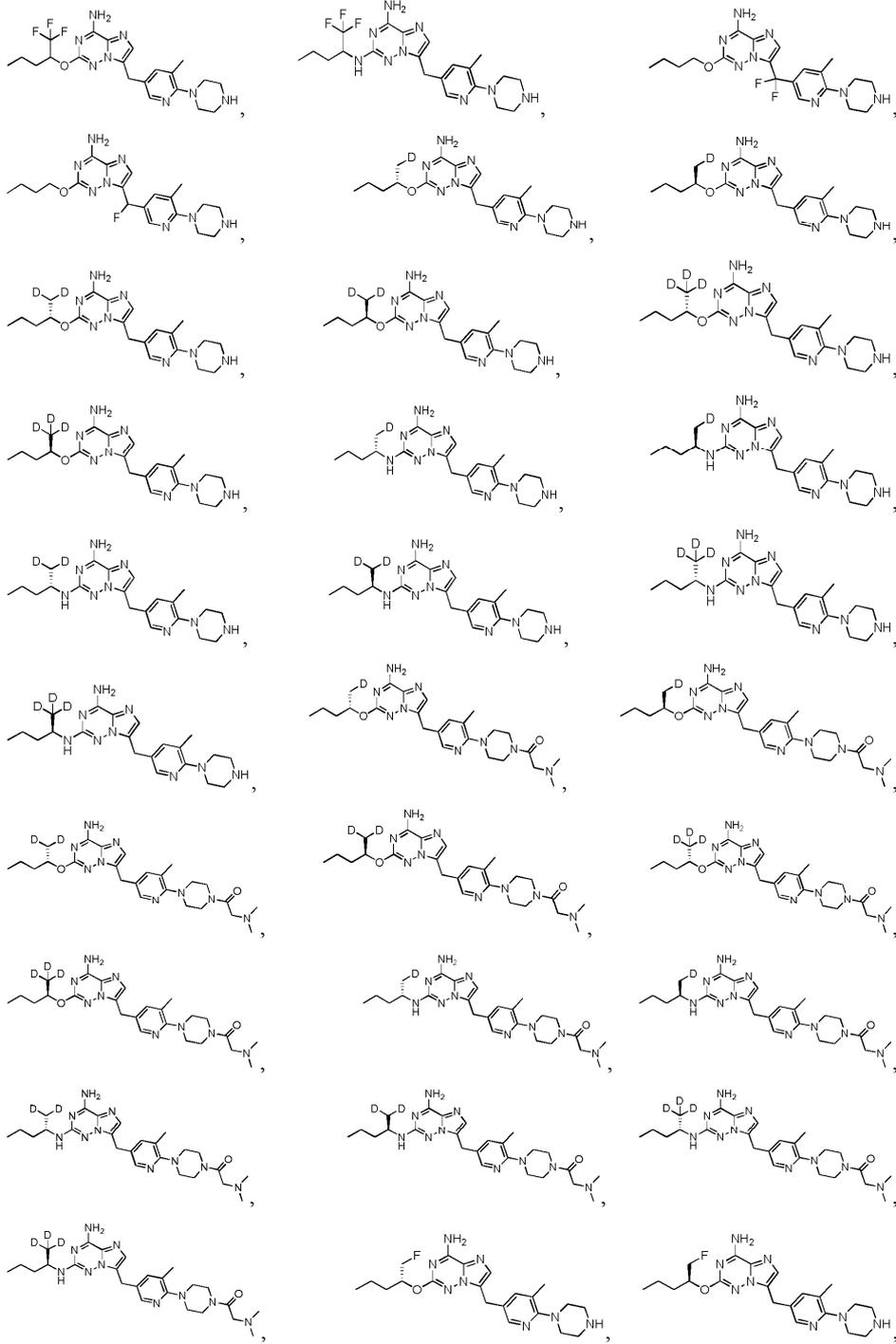
046562



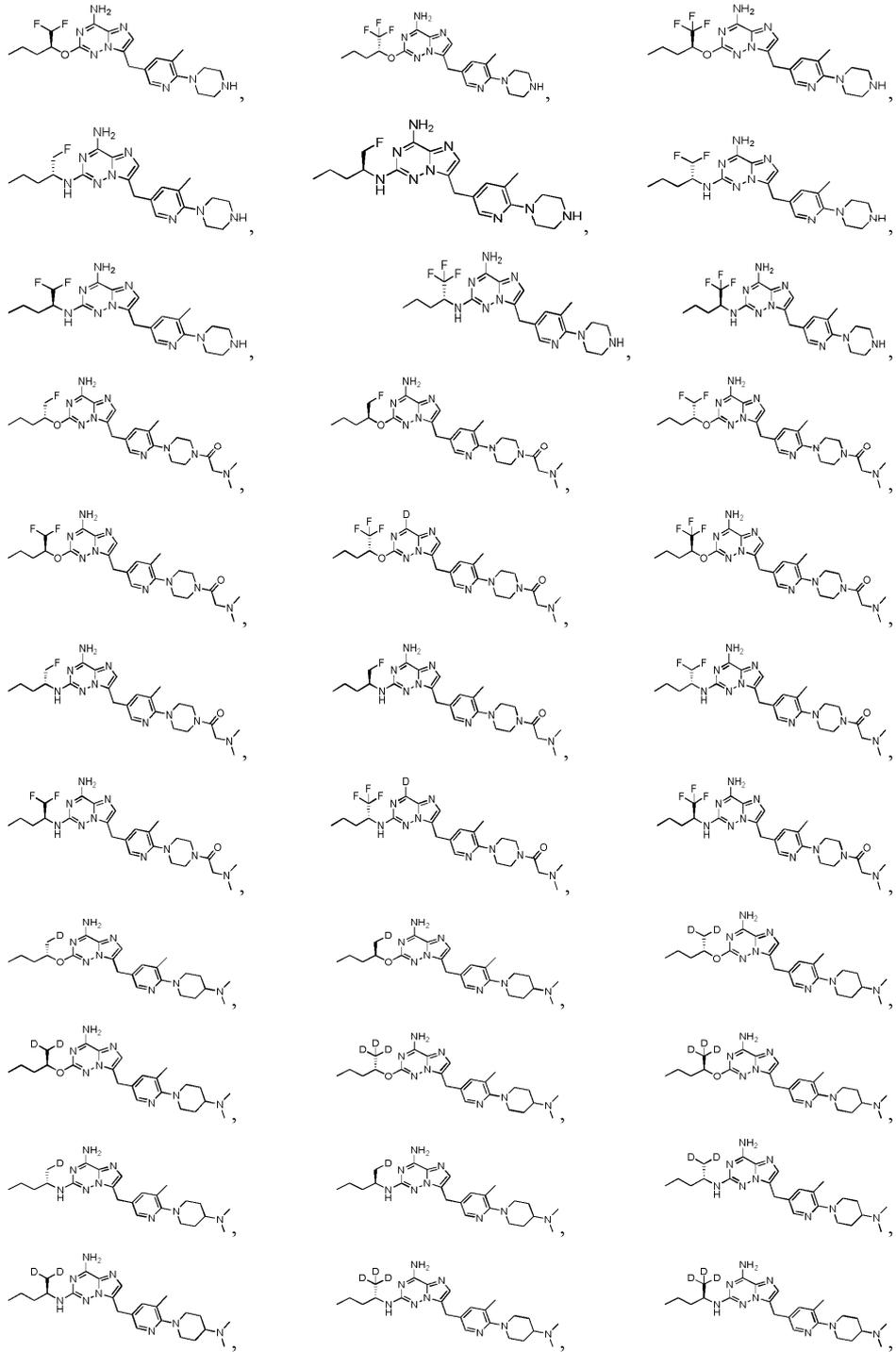


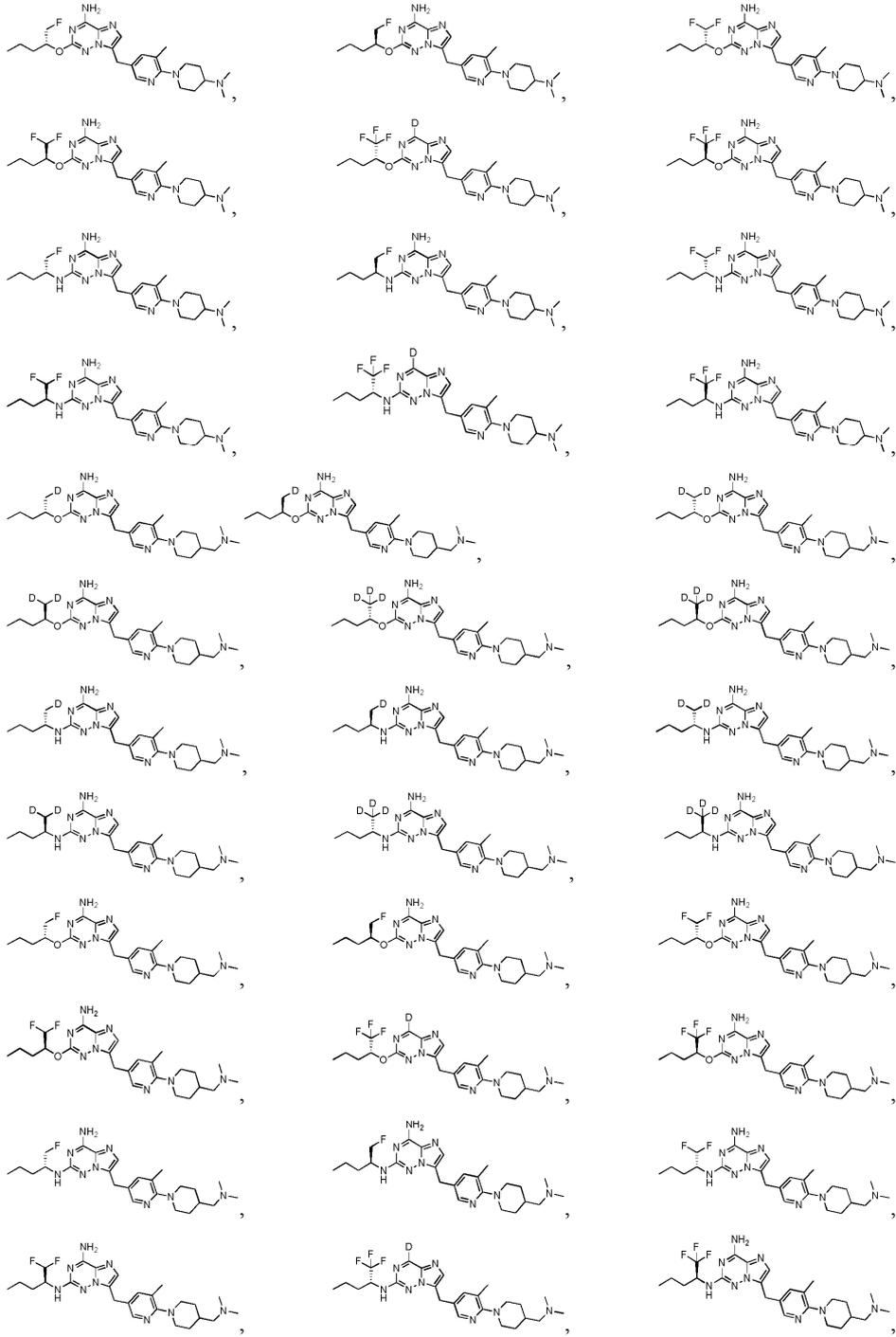


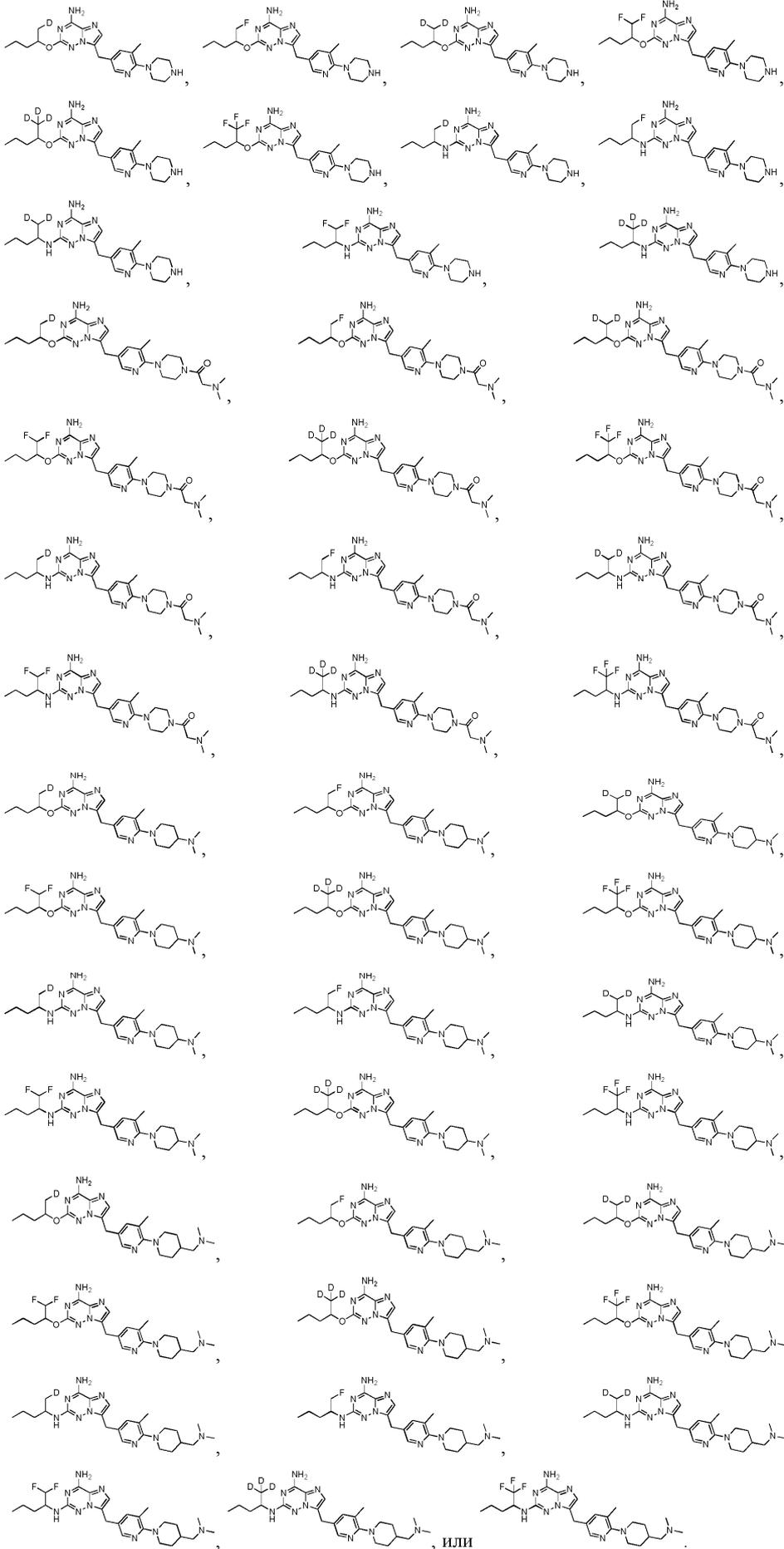




046562







Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, включая соединение формулы (II) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров, или их фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции TLR7, включающему введение индивидууму соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, включая соединение формулы (II) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7, где соединение по настоящему изобретению включает соединение формулы (II) или конкретные соединения, приведенные в настоящем документе в качестве примеров. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства связано с модуляцией TLR, например, TLR-7, например, агонизирующего TLR-7. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства включает вирусную инфекцию, вызванную вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса денге, вируса желтой лихорадки, вируса Западного Нила, вируса японского энцефалита, вируса клещевого энцефалита, вируса Кунджин, вируса энцефалита долины Мюррей, вируса энцефалита Сент-Луиса, вируса омской геморрагической лихорадки, вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, вируса Зика и гепатита С. В некоторых вариантах осуществления заболевания или расстройства включает меланому, немелкоклеточную карциному легкого, гепатоцеллюлярную карциному, базальноклеточную карциному, почечноклеточную карциному, миелому, аллергический ринит, астму, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), язвенный колит, фиброз печени, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус папилломы человека, респираторно-синцитиальный вирус, тяжелый острый респираторный синдром, вирус иммунодефицита человека или грипп. Предпочтительно заболевание или расстройство представляет собой рак.

#### **Подробное описание изобретения**

Следующие термины имеют указанные значения по всему описанию настоящего изобретения.

В контексте настоящего документа, включая прилагаемую формулу изобретения, формы единственного числа слов включают в себя соответствующие им формы множественного числа, если контекст явно не подразумевает иное.

Термин "или" используется для обозначения и взаимозаменяемо с термином "и/или", если контекст явно не подразумевает иное.

В контексте настоящего документа термин "алкил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных насыщенных углеводородных групп, содержащих от 1 до 8, или от 1 до 6, или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп, содержащих от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub> алкил), включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, 1-пропил или н-пропил ("n-Pr"), 2-пропил или изопропил ("i-Pr"), 1-бутил или н-бутил ("n-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("i-Bu"), 1-метилпропил или втор-бутил ("s-Bu"), 1,1-диметилэтил или трет-бутил ("t-Bu"), 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил и 3,3-диметил-2-бутил.

Термины "алкокси" или "алкилокси" относятся к алкильной группе, как определено ранее, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода.

Термин "амино" относится к -NH<sub>2</sub>. Термин "алкиламино" относится к -NH-(C<sub>1-8</sub>алкил). Термин "диалкиламино" относится к -N-(C<sub>1-8</sub>алкил)<sub>2</sub>. В контексте настоящего документа термин "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I).

В контексте настоящего документа термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, где один или более атомов водорода заменены одним или более атомами галогена, такими как фтор, хлор, бром и йод. Примеры галогеналкила включают галогенC<sub>1-8</sub>алкил, галогенC<sub>1-6</sub>алкил или галогенC<sub>1-4</sub>алкил, но не ограничиваются -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> и т.п.

В контексте настоящего документа термин "алкенил" относится к углеводородной группе, выбранной из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь C=C, и от 2 до 8, дополнительно, например, от 2 до 6 атомов углерода. Примеры алкенильной группы, например, C<sub>2-6</sub>алкенила, включают, но не ограничиваются ими, этенил или винил, проп-1-енил, проп-2-енил, 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенил.

В контексте настоящего документа термин "алкилокси" или "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, присоединенной к фрагменту исходной молекулы через атом кислорода. Примеры алкилокси, например, C<sub>1-6</sub>алкилокси или C<sub>1-4</sub>алкилокси, включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, изопропокси, пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т.п.

В контексте настоящего документа термин "алкокси-алкил-" относится к алкильной группе, как определено выше, дополнительно замещенной алкокси, как определено выше. Примеры алкокси-алкил-,

например, C<sub>1-8</sub>алкокси-C<sub>1-8</sub>алкил- или C<sub>1-6</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил-, включают, но не ограничиваются ими, метоксиметил, этоксиметил, этоксиэтил, изопропоксиметил или пропоксиметил и т.п.

Термин "циклоалкил" относится к углеводородной группе, выбранной из насыщенных циклических углеводородных групп, включающей моноциклические и полициклические (например, бициклические и трициклические) группы, включая конденсированный, мостиковый или спироциклоалкил.

Например, циклоалкильная группа может содержать от 3 до 12, например, от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, дополнительно, например, от 3 до 6, от 3 до 5 или от 3 до 4 атомов углерода. Еще дополнительно, например, циклоалкильная группа может быть выбрана из моноциклической группы, содержащей от 3 до 12, например, от 3 до 10, дополнительно, например, от 3 до 8, от 3 до 6 атомов углерода. Примеры моноциклической циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-цикло гекс-2-енил, 1-цикло гекс-3-енил, циклогексаденил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил и циклододецил. В частности, примеры насыщенной моноциклической циклоалкильной группы, например, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В предпочтительном варианте осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода (сокращенно C<sub>3-6</sub>циклоалкил), включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, содержащие от 7 до 12 кольцевых атомов, расположенных в виде конденсированного бициклического кольца, выбранного из [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] и [6,6] кольцевых систем или в виде мостикового бициклического кольца, выбранного из бицикло[2.2.1]гептана, бицикло[2.2.2]октана и бицикло[3.2.2]нонана. Дополнительные примеры бициклических циклоалкильных групп включают группы, расположенные в виде бициклического кольца, выбранного из кольцевых систем [5,6] и [6,6].

В контексте настоящего документа термин "дейтерированный" относится к модификации химической структуры или органической группы или радикала, где один или более связанных(х) с углеродом водород(ов) заменен(ы) одним или более дейтерием(ями), например, "дейтерированный-алкил", "дейтерированный-циклоалкил", "дейтерированный-гетероциклоалкил", "дейтерированный-арил", "дейтерированный-морфолинил" и т.п. Например, термин "дейтерированный-алкил", как определено выше, относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где по меньшей мере один атом водорода, связанный с углеродом, заменен на дейтерий. В дейтерированной алкильной группе по меньшей мере один атом углерода связан с дейтерием, и атом углерода может быть связан более чем с одним дейтерием, также возможно, что более одного атома углерода в алкильной группе связано с дейтерием.

В контексте настоящего документа термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе, выбранной из фенила.

В контексте настоящего документа термины "ароматическое углеводородное кольцо" и "арил" используются взаимозаменяемо на протяжении всего описания. В контексте настоящего документа термин "гетероарил" относится к группе, выбранной из

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 3, в некоторых вариантах осуществления от 1 до 2, гетероатомов, выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O), при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод,

7-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 3, или, в других вариантах осуществления 1 или 2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце.

Когда общее количество атомов S и O в гетероарильной группе превышает 1, такие гетероатомы не являются соседними друг с другом. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в ароматическом гетероцикле составляет не более 1. Когда гетероарильная группа содержит больше чем один гетероатомный член кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут окисляться с образованием N-оксидов.

В контексте настоящего документа термин "необязательно окисленная сера" относится к S, SO или SO<sub>2</sub>.

Термины "ароматическое гетероциклическое кольцо" и "гетероарил" в настоящем документе используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо имеет 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-образующих кольцо членов с 1, 2, 3 гетероатомными членами кольца, независимо выбранными из азота (N), серы (S) и кислорода (O),

а остальные члены кольца представляют собой углерод. В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 5-6-членное гетероарильное кольцо, которое является моноциклическим и которое имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота (N), серы (S) и кислорода (O). В некоторых вариантах осуществления моноциклическое или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо представляет собой 8-10-членное гетероарильное кольцо, которое является бициклическим и которое имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода.

Примеры гетероарильной группы или моноциклического или бициклического ароматического гетероциклического кольца включают, но не ограничиваются ими (пронумеровано от положения связи с приоритетом 1) пиридил (такой как 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил), циннолинил, пирозинил, 2,4-пиримидинил, 3,5-пиримидинил, 2,4-имидазолил, имидазопиридинил, изоказолил, оксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил (например, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил или 1,3,4-тиадиазолил), тиенил (такой как тиен-2-ил, тиен-3-ил), триазинил, бензотиенил, фурил или фуранил, бензофурил, бензоимидазолил, индолил, изоиндолил, индолинил, оксадиазолил (такой как 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), фталазинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, триазолил (такой как 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,3,4-триазолил), хинолинил, изохинолинил, пиразолил, пирролопиридинил (такой как 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил), пиразолопиридинил (такой как 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил), бензоксазолил (такой как бензо[*d*]оксазол-6-ил), 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тиа-2,3-диазолил, 1-тиа-2,4-диазолил, 1-тиа-2,5-диазолил, 1-тиа-3,4-диазолил, фуразанил (такой как фуразан-2-ил, фуразан-3-ил), бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуropyридинил, бензотиазолил (такой как бензо[*d*]тиазол-6-ил), индазолил (такой как 1Н-индазол-5-ил) и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклический" являются взаимозаменяемыми и относятся к неароматической гетероциклической группе, содержащей один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца, при этом оставшиеся члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклическое, конденсированное, мостиковое и спирокольцо, т.е. содержащее моноциклический гетероциклил, мостиковый гетероциклил, спирогетероциклил и конденсированные гетероциклические группы.

Термин "моноциклический гетероциклил" относится к моноциклическим группам, в которых по меньшей мере один член кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода или необязательно окисленной серы. Гетероцикл может быть насыщенным или частично насыщенным.

Примеры моноциклических 4-9-членных гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими (пронумеровано от положения связи с приоритетом 1), пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 2,5-пиперазинил, пиранил, морфолинил, морфолино, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, оксиранил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азокан-1-ил, азокан-2-ил, азокан-3-ил, азокан-4-ил, азокан-5-ил, тирианил, азетидин-1-ил, азетидин-2-ил, азетидин-3-ил, оксатанил, тиетанил, 1,2-дитиетанил, 1,3-дитиетанил, дигидропиридинил, тетрагидропиридинил, тиоморфолинил, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, оксепанил, тиепанил, 1,4-оксатианил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил и 1,4-диазепанил, 1,4-дитианил, 1,4-азатианил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, дигидротиенил, дигидропиранил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиразолидинил, имидазолинил, пиримидинонил или 1,1-диоксотиморфолинил.

В контексте настоящего документа термин "спирогетероциклил" относится к 5-20-членному полициклическому гетероциклилу с кольцами, связанными через один общий атом углерода (называемый спироатом), содержащему один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, а оставшиеся члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец спирогетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной  $\pi$ -электронной системы. Предпочтительно спирогетероциклил является 6-14-членным, а более предпочтительно 7-12-членным. По количеству обычных спироатомов спирогетероциклил делится на моноспирогетероциклил, диспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, и предпочтительно относится к моноспирогетероциклилу или диспирогетероциклилу, а более предпочтительно 4-членному/4-членному, 3-членному/5-членному, 4-членному/5-членному, 4-членному/6-членному, 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному моноспирогетероциклилу.

В контексте настоящего документа "конденсированная гетероциклическая группа" относится к 5-

20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой каждое кольцо в системе имеет общую соседнюю пару атомов (атомы углерода и углерода или атомы углерода и азота) с другим кольцом, содержащим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца, при этом остальные члены кольца представляют собой углерод.

Одно или более колец конденсированной гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно конденсированный гетероциклический является 6-14-членным, а более предпочтительно 7-10-членным. По количеству членных колец конденсированный гетероциклический делится на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклический, предпочтительно относится к бициклическому или трициклическому конденсированному гетероциклическому, а более предпочтительно 5-членному/5-членному или 5-членному/6-членному бициклическому конденсированному гетероциклическому. Типичные примеры конденсированных гетероциклических включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: октагидроциклопента[с]пиррол (например, октагидроциклопента[с]пиррол-2-ил), октагидропирроло[3,4-с]пирролил, октагидроизоиндолил, изоиндолил (например, изоиндолин-2-ил), октагидробензо[b][1,4]диоксин.

В контексте настоящего документа термин "мостиковый гетероциклический" относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической алкильной группе, где каждые два кольца в системе разделяют два несвязанных атома, содержащих один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, и оставшиеся члены кольца представляют собой углерод. Одно или более колец мостиковой гетероциклической группы могут содержать одну или более двойных связей, но ни одно из колец не имеет полностью сопряженной пи-электронной системы. Предпочтительно мостиковый гетероциклический является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным. По количеству членных колец мостиковый гетероциклический делится на бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероциклический и предпочтительно относится к бициклическому, трициклическому или тетрациклическому мостиковому гетероциклическому, и более предпочтительно бициклическому или трициклическому мостиковому гетероциклическому. Типичные примеры мостиковых гетероциклических включают, но не ограничиваются ими, следующие группы: 2-азабицикло[2.2.1]гептил, азабицикло[3.1.0]гексил, 2-азабицикло[2.2.2]октил и 2-азабицикло[3.3.2]децил.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут существовать в виде энантиомеров. "Энантиомеры" относятся к двум стереоизомерам соединения, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Если соединения по настоящему изобретению имеют два или более асимметричных центра, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Энантиомеры и диастереомеры относятся к более широкому классу стереоизомеров. Подразумевается, что все такие возможные стереоизомеры, как по существу чистые разделенные энантиомеры, их рацемические смеси, а также смеси диастереомеров, должны быть включены в объем настоящего изобретения. Все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемые соли включены в объем настоящего изобретения. Если специально не указано иное, ссылка на один изомер относится к любому из возможных изомеров. Если изомерный состав не указан, включены все возможные изомеры.

В контексте настоящего документа термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 35 мас.%, например не более 30%, дополнительно, например, не более 25 мас.%, еще дополнительно, например, не более 20 мас.% любого(ых) другого(их) стереоизомера(ов). В некоторых вариантах осуществления термин "по существу чистый" означает, что целевой стереоизомер содержит не более 10 мас.%, например, не более 5 мас.%, например, не более 1 мас.% любого(ых) другого(их) стереоизомера(ов).

Когда соединения по настоящему изобретению содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, такие двойные связи подразумевают включение как геометрических изомеров E, так и Z.

Когда соединения по настоящему изобретению содержат дизамещенную циклогексильную или циклобутильную группу, заместители, обнаруженные в циклогексильном или циклобутильном кольце, могут принимать цис- и трансформации. Цис-образование означает, что оба заместителя находятся на верхней стороне двух размещений заместителей на углероде, в то время как транс будет означать, что они находятся на противоположных сторонах.

Может быть выгодным отделить продукты реакции друг от друга и/или от исходных материалов. Желаемые продукты каждой стадии или серии стадий разделяют и/или очищают (далее разделяют) до желаемой степени гомогенности способами, общепринятыми в данной области техники. Обычно такое разделение включает многофазную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, перегонку, сублимацию или хроматографию. Хроматография может включать любое количество способов, включая, например, обратную фазу и нормальную фазу, разделение по размеру, ионный обмен, способы и аппараты жидкостной хроматографии высокого, среднего и низкого давления, мелкомасштабный аналитический анализ, хроматография с псевдодвижущимся слоем (ПДС) и препаративную тонкослойную или толстослойную хроматографию, а также способы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии. Специалист в данной области техники применит способы, которые, скорее всего, позво-

лят достичь желаемого разделения.

"Диастереомеры" относятся к стереоизомерам соединения с двумя или более хиральными центрами, но которые не являются зеркальным отображением друг друга. Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь реакцией с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) индивидуальных диастереоизомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колонки для вэжх.

Один стереоизомер, например по существу чистый энантиомер, может быть получен путем разделения рацемической смеси с применением такого способа, как образование диастереомеров с применением оптически активных разделяющих агентов (Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C.H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113(3) (1975): pp. 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по настоящему изобретению могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с помощью хиральных дериватирующих реагентов, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. См. публикацию Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993.

"Фармацевтически приемлемые соли" относятся к тем солям, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и имеют соразмерное разумное соотношение пользы и риска. Фармацевтически приемлемая соль может быть получена *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений по настоящему изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой или путем взаимодействия кислотной группы с подходящим основанием.

Кроме того, если соединение по настоящему изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные синтетические способы, которые можно применять без лишних проверок для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

В контексте настоящего документа выражение "его фармацевтически приемлемая соль" включает соли по меньшей мере одного соединения формулы (II) и соли стереоизомеров соединения формулы (II), такие как соли энантиомеров, и/или соли диастереомеров.

В контексте настоящего документа термины "введение", "применение", "лечение" и "обработка", когда их применяют к животному, человеку, экспериментальному субъекту, клетке, ткани, органу или биологической жидкости, означают взаимодействие экзогенного фармацевтического средства, терапевтического, диагностического агента или композиции с животным, человеком, субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. Обработка клетки включает взаимодействие реагента с клеткой, а также взаимодействие реагента с жидкостью, при этом жидкость контактирует с клеткой. Термины "введение" и "обработка" также означают обработку *in vitro* и *ex vivo*, например, клетки, реагентом, диагностическим, связывающим соединением или другой клеткой. Термин "субъект" в данном документе включает любой организм, предпочтительно животное, более предпочтительно млекопитающее (например, крысу, мышь, собаку, кошку, кролика) и наиболее предпочтительно человека.

В контексте настоящего документа термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного ингредиента, такого как соединение, которое при введении субъекту для лечения заболевания или по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания или расстройства, достаточно, чтобы повлиять на такое лечение заболевания, расстройства или симптома. "Терапевтически эффективное количество" может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, тяжести заболевания, расстройства и/или симптомов заболевания или расстройства, возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или массы субъекта, подлежащего лечению. Подходящее количество в любом конкретном случае может быть очевидным для специалистов в данной области техники или может быть определено обычными экспериментами. В некоторых вариантах осуществления "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество по меньшей мере одного соединения и/или по меньшей мере одной его

фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, эффективное для "лечения", как определено выше, заболевания или расстройства у субъекта. В случае комбинированной терапии "терапевтически эффективное количество" относится к общему количеству комбинированных объектов для эффективного лечения заболевания, расстройства или состояния.

Фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, можно вводить пероральным, ингаляционным, ректальным, парентеральным или местным введением субъекту, нуждающемуся в этом. Для перорального введения фармацевтическая композиция может представлять собой обычную твердую лекарственную форму, такую как таблетки, порошок, гранулы, капсулы и т.п., жидкую лекарственную форму, такую как водная или масляная суспензия, или другую жидкую лекарственную форму, такую как сироп, раствор, суспензия или т.п., для парентерального введения фармацевтическая композиция может представлять собой раствор, водный раствор, концентрат масляной суспензии, лиофилизированный порошок или т.п. Предпочтительно лекарственная форма фармацевтической композиции выбрана из таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, суппозитория, назального спрея или инъекции, более предпочтительно таблетки или капсулы. Фармацевтическая композиция может быть представлена в виде единичной лекарственной формы с точной дозировкой. Кроме того, фармацевтическая композиция может дополнительно содержать дополнительные активные ингредиенты.

Все формы фармацевтической композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами, известными в фармацевтической области техники. Например, активный ингредиент можно смешать с одним или более эксципиентами, чтобы затем получить желаемую лекарственную форму. "Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к обычным фармацевтическим носителям, подходящим для желаемой фармацевтической лекарственной формы, например: разбавитель, носитель, такой как вода, различные органические растворители и т.д., наполнитель, такой как крахмал, сахароза и т.д., связующее вещество, такое как производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон (ПВП), смачивающий агент, такой как глицерин, разрыхлитель, такой как агар, карбонат кальция и бикарбонат натрия, усилитель абсорбции, такой как соединение четвертичного аммония, поверхностно-активное вещество, такое как гексадеканол, абсорбирующий носитель, такой как каолин и мыльная глина, смазывающее вещество, такое как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, полиэтиленгликоль и т.д. Кроме того, фармацевтическая композиция дополнительно содержит другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как децентрализованный агент, стабилизатор, загуститель, комплексообразующий агент, буферный агент, усилитель проницаемости, полимер, ароматические углеводороды, подсластитель и краситель.

Термин "заболевание" относится к любому заболеванию, дискомфорту, болезни, симптомам или показаниям и может быть взаимозаменяемым с термином "расстройство" или "состояние".

В данном описании и в последующей формуле настоящего изобретения, если контекст не подразумевает иного, термин "содержать" и его вариации, такие как "содержит" и "содержащий", предназначены для указания наличия признаков после этого, но не исключают наличие или добавление одного или более других признаков. В контексте настоящего документа термин "содержащий" может быть заменен термином "состоящий", "включающий" или иногда "имеющий".

В данном описании и в последующей формуле настоящего изобретения термин "C<sub>n</sub>-m" указывает диапазон, включающий конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C<sub>1-8</sub>, C<sub>1-6</sub> и т.п.

Если специально не определено в другом месте в данном документе, все другие технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значение, обычно понятное специалистам в данной области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Общий способ получения.

Соединения по настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть получены любым из многочисленных возможных способов получения.

Реакция получения соединений по настоящему изобретению может быть проведена в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами, промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или смеси растворителей.

Выбор подходящей защитной группы может быть легко определен специалистом в данной области техники.

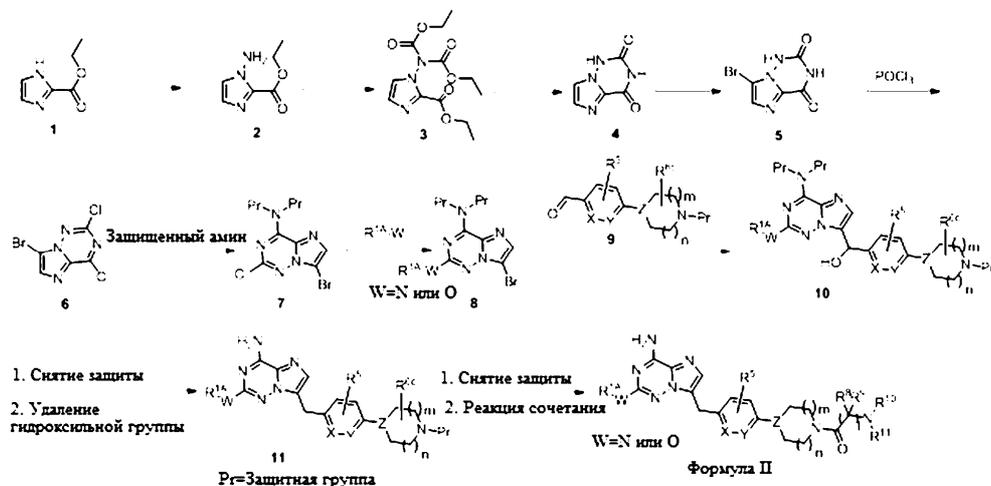
За реакциями можно следить любым подходящим способом, известным в данной области техники, таким как ЯМР (ядерный магнитный резонанс), УФ (ультрафиолетовая спектроскопия), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), ЖХ-МС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) и ТСХ (тонкослойная хроматография). Соединения можно очищать различными способами, включая ВЭЖХ и хроматографию с нормальной фазой на силикагеле.

Хиральную аналитическую ВЭЖХ применяли для анализа времени удерживания различных хи-

ральных примеров, условия были разделены в способах, как показано ниже, в соответствии с применяемыми колонкой, подвижной фазой, соотношением растворителей.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены по схеме I.

Схема I

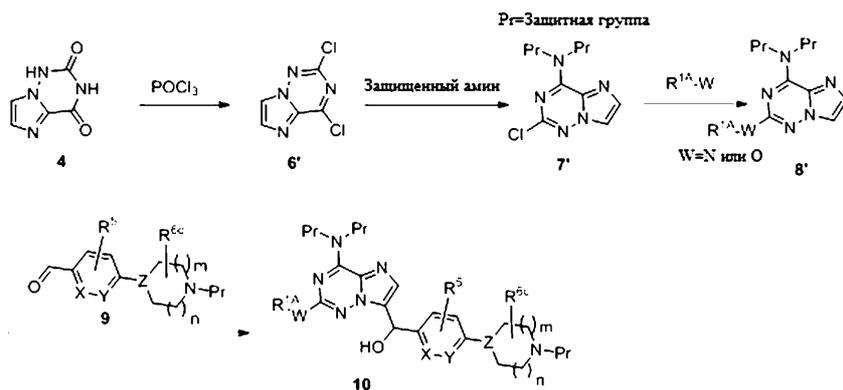


где  $-W-R^{1a}$  представляет собой  $-OR^{1a}$  или  $-NR^{1a}R^{1b}$ , и  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^5$  и  $R^{6c}$  являются такими, как определено для формулы (II),  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил, X, Y и Z независимо представляют собой CH или N, W независимо представляет собой N или O, m равно 0, 1, 2 или 3 и n равно 1, 2 или 3.

На схеме I коммерчески доступный этил 1H-имидазол-2-карбоксилат вступает в реакцию с 2-O-(4-нитробензоил)гидроксиламином с образованием промежуточного соединения 2, которое вступает в реакцию с этилкарбонхлоридом, после чего кольцо замыкается в присутствии гидроксида аммония с получением имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-диона. Промежуточное соединение 5 получают после введения одного атома Br с применением активатора бромирования, а затем дион подвергают хлорированию с образованием соединения 6. Один атом хлора заменяется защищенным амином, а другой атом хлора вступает в реакцию с RW с получением промежуточного соединения 8, которое впоследствии взаимодействует с различными альдегидами в основных условиях с образованием промежуточного соединения 10. Защищенные группы амина и гидроксильную группу удаляют с получением промежуточного соединения 11. Одно соединение формулы (II) получено после снятия защиты и проведена реакция сочетания с различными кислотами в основных условиях.

Промежуточное соединение 10 также можно получить по схеме II.

Схема II



На схеме II промежуточное соединение 4 подвергают хлорированию с образованием промежуточного соединения 6'. Один атом хлора заменяют защищенным амином с получением промежуточного соединения 7', которое вступает в реакцию с  $R^{1a}-W$  с образованием ключевого промежуточного соединения 8', которое впоследствии взаимодействует с различными альдегидами в основных условиях с образованием промежуточного соединения 10.

### Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены исключительно для примера и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие. Если не указано иное, экспериментальные способы в примерах, описанных ниже, являются обычными способами. Если не указано иное, все реагенты и материалы коммерчески доступны. Все применяемые растворители и химические вещества имеют аналитическую чистоту или химическую чистоту. Все растворители перед применением повторно перегоняют.

Все безводные растворители получают в соответствии со стандартными способами или эталонными способами. Силикагель (от 100 до 200 меш) для колоночной хроматографии и силикагель (GF254) для тонкослойной хроматографии (ТСХ) коммерчески доступны от Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. или Yantai Chemical Co., Ltd., Китай, все они элюируются петролевым эфиром (от 60 до 90°C)/этилацетатом (об./об.) и визуализируются йодом или раствором молибдфосфорной кислоты в этаноле, если не указано иное. Все экстракционные растворители, если не указано иное, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записаны на спектрометре ядерного магнитного резонанса Bruker-400 с TMS (тетраметилсилан) в качестве внутреннего стандарта. Данные ЖХ/МС записаны с помощью устройства для высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической ионной ловушкой Agilent 1100 (LC-MSD Trap), оборудованного диодно-матричным детектором (DAD), обнаруживаемым при 214 нм и 254 нм, и ионной ловушкой (источник ИЭР). Все наименования соединений, за исключением реагентов, были созданы ChemDraw®.

В следующих примерах используются следующие сокращения:

AcOH	Уксусная кислота
Водн.	Водный
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин
Солевой раствор	Насыщенный водный раствор хлорида натрия
Bn	Бензил
BnBr	Бензил бромид
BPO	Перекись бензоила
BSA	N,O-бис(триметилсилил)ацетамид
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ или ДХМ	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DMFA	N,N-диметилформамид
Dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DIPEA или DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAPI	4-N,N-диметиламинопиридин
DMFA	N,N-диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид

EtOAc или ЭА	Этилацетат
EtOH	Этанол
Et <sub>2</sub> O или эфир	Диэтиловый эфир
г	Грамм
ч	Час
HATU	O-(7-Азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат
Гекс	Гексан
HCl	Соляная кислота
HMDS	Гексаметилдисилазан
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IBX	2-йодоксибензойная кислота
IPA	Изопропиловый спирт
i-PrOH	Изопропиловый спирт
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
мг	Миллиграмм
мл	Миллилитр
ммоль	Миллимоль
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
Мин.	Минуты
МС	Масс-спектр
МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Сульфат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метил пирролидон
ПЭ	Петролейный эфир
PMB	(4-метоксифенил)метанамин
Преп.	Препаративный
Rt или rt	Комнатная температура
Насыщ.	Насыщенный
TBAF	Тетрабутиламмония фторид
TBSCl	Трет-бутилдиметилсилилхлорид
t-BuOK	Трет-бутоксид калия
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тetraгидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
мкл	Микролитр

Получение промежуточного соединения I.

7-Бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: этил 1-амино-1H-имидазол-2-карбоксилат гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору этил 1H-имидазол-2-карбоксилата (56 г, 0,4 моль) в NMP (1,2 л) добавляли t-BuOK (1M в ТГФ, 440 мл, 0,44 моль) при температуре от 20 до приблизительно 30°C. Смесь перемешивали 0,5 ч. При температуре ниже 30°C по каплям добавляли раствор O-(4-нитробензил)гидроксиламина (80,08 г, 0,44 моль) в NMP (0,4 л). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разбавляли МТБЭ (500 мл). HCl (4M в ЭА, 100 мл) добавляли для гашения реакции. К указанной выше смеси добавляли диатомит (20 г) и затем перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли МТБЭ (2 л) и по каплям добавляли HCl (4M в ЭА, 200 мл). Суспен-

зию перемешивали 0,5 ч и фильтровали. Осадок на фильтре промывали МТБЭ и сушили в печи с получением продукта (70 г, 91%). МС: m/e 156(M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: смесь этил 1-((этоксикарбонил)амино)-1Н-имидазол-2-карбоксилата и этил 1-(ди(этоксикарбонил)амино)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (1:1).

К перемешиваемому раствору этил 1-амино-1Н-имидазол-2-карбоксилат гидрохлорида (80 г, 0,42 моль) в ТГФ (900 мл) и H<sub>2</sub>O (900 мл) добавляли NaHCO<sub>3</sub> (178,9 г, 2,1 моль) несколькими порциями. При температуре ниже 30°C по каплям добавляли этилхлорформиат (98,55 г, 0,9 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли ЭА (1 л) и затем разделяли. Водный слой экстрагировали ЭА (800 мл). Собранный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (113 г) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/e 228 (M+1) и m/e 300 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1Н,3Н)-дион.

В запаянную пробирку поместили смесь этил 1-((этоксикарбонил)амино)-1Н-имидазол-2-карбоксилата и этил 1-(ди(этоксикарбонил)амино)-1Н-имидазол-2-карбоксилата (110 г) в гидроксиде аммония (400 мл, 3,6 об.) и IPA (200 мл, 1,8 об.). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в MeOH, фильтровали и промывали MeOH. Образовавшийся осадок на фильтре и предыдущий осадок на фильтре смешивали и сушили в печи с получением продукта (56 г) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 153 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1Н,3Н)-дион.

К раствору имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1Н,3Н)-диона (30 г, 0,20 моль) в H<sub>2</sub>O (1,2 л), добавляли NBS (24,6 г, 0,14 моль) несколькими порциями при температуре ниже 25°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали для удаления растворителя. Полученный остаток и предыдущий осадок на фильтре смешивали и суспендировали в MeOH (20 об.), а затем в MeOH:H<sub>2</sub>O (1:1, 20 об.) с получением продукта (30,4 г, 94%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 231 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин.

В запаянную пробирку объемом 350 мл помещали 7-бромимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1Н,3Н)-дион (10 г, 43 ммоль), гидрохлорид триэтиламина (12 г, 88 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (100 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали для удаления POCl<sub>3</sub>. Остаток разбавляли ЭА (200 мл) и добавляли по каплям насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (водн.) при температуре ниже 20°C для доведения значения pH выше 7. Раствор разделяли. Органический слой промывали H<sub>2</sub>O, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией при ЭА в ПЭ от 0 до 20% с получением продукта (8,5 г, 73%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 267 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (30 г, 0,11 моль) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли ТЭА (22,6 г 0,22 моль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К вышеуказанному раствору по каплям добавляли раствор бис(4-метоксибензил)амины (31,6 г, 0,12 моль) в ТГФ (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор гасили H<sub>2</sub>O (300 мл), а затем экстрагировали ЭА (200 мл×2). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток суспендировали в ПЭ (300 мл) и фильтровали с получением продукта (41,4 г, 76%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 488 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия G: 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (35 г, 71,6 ммоль) и n-BuONa/n-BuOH (20%, 200 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Раствор гасили H<sub>2</sub>O (200 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (150 мл×2). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при ЭА в ПЭ от 0 до 20% с получением продукта (33 г, 88%) в виде бесцветного масла, которое затвердевает через несколько ч. МС: m/e 526 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В1: 2-бутокси-7-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: метил 5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинат.

К раствору метил-5,6-дихлорникотината (2 г, 10 ммоль) и DIPEA (1,93 г, 15 ммоль) в ДМА (20 мл) добавляли 1-метилпиперазин (1,1 г, 11 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток растирали с ЭА/ПЭ = 1/4 с получением целевого соединения (1,2 г, 36%). МС: m/e 270 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.

К раствору продукта стадии А (0,87 г, 3,23 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (370 мг, 9,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (40 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (560 мг, неочищенное) в виде масла. МС: m/e 242 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинальдегид.

К раствору продукта стадии В (0,56 г, 2,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли реагент Десс-Мартина (2,1 мг, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл), разбавленным EtOAc (40 мл). Смесь фильтровали через целитовую подушку. Органический слой собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (250 мг, 32% за 2 стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,79 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,75 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,46 (s, 3H) м.д. МС: m/e 240 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (n-Бутиллитий) (0,44 мл, 0,71 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 30 мин по каплям добавляли смесь продукта стадии С (100 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл×2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением целевого соединения (60 мг, неочищенное). МС: m/e 687 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 2-бутокси-7-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

К смеси продукта стадии D (60 мг, 0,092 ммоль) в ТФУ (3 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта (10 мг, 8% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,91-2,42 (m, 8H), 2,35 (s, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,56-1,41 (m, 2H), 0,98 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 431 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В2: 2-бутокси-7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия A: трет-бутил 4-(3-хлор-5-формилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 5,6-дихлорникотинальдегида (1,76 г, 10 ммоль) и DIEA (1,93 г, 15 ммоль) в ДМА (20 мл), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (2 г, 11 ммоль) был добавлен. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (1,9 г, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,66-3,54 (m, 8H), 1,48 (s, 9H) м.д. МС: m/e 270 (M+H - трет-Bu)<sup>+</sup>.

Стадия B: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (8 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,9 мл, 1,42 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли продукт стадии А (278 мг, 0,855 ммоль) в ТГФ (4 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЭА/ПЭ=1/3) с получением целевого соединения (150 мг, неочищенное). МС: m/e 773 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия C: 2-бутокси-7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии B (150 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (0,5 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (3 мл), и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ (50 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением целево-

го соединения (46 мг, 20% для двух стадий).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,18 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,13 (t,  $J=5,2$  Гц, 4H), 2,85 (t,  $J=5,2$  Гц, 4H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  417 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В3: 2-бутоксиг-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(4-бромфенил)пиперидин-1-карбоксилата (3,4 г, 10 ммоль) в ТГФ (30 мл) по каплям добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$  (10 мл, 16 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли ДМФА (814 мг, 11 ммоль) и полученную смесь перемешивали при минус 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (60 мл  $\times$  2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюировали ЭА/ПЭ = 1/8) с получением целевого соединения (1,35 г, 46%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,98 (s, 1H), 7,83 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,37 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,34-4,20 (m, 2H), 2,91-2,66 (m, 3H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,91-1,58 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) м.д. МС:  $m/e$  234 ( $M+H\text{-трет-Bu}$ ) $^+$ .

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$  (0,6 мл, 0,95 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли смесь продукта стадии А (164 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/3) с получением целевого соединения (63 мг, 23%). МС:  $m/e$  737 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: 2-бутоксиг-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (63 мг, 0,086 ммоль) в ТФУ (3 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (15 мг, 39%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,13 (d,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,20 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,27-3,18 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,7 -1,56 (m, 4H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  381 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В4: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-хлорпиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К перемешиваемому раствору 2-бутоксиг-7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) при 0°C, добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (0,5 мл), а затем раствор акрилоилхлорида (4,5 мг, 0,05 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (40 мл  $\times$  2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (12 мг, 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,21 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,90-6,77 (m, 1H), 6,13 (d,  $J=16,8$  Гц, 1H), 5,70 (d,  $J=11,6$  Гц, 1H), 4,20 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,80-3,61 (m, 4H), 3,26-3,14 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  471 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В5: 7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-метоксиэтокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В5 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,23 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,41 (t,  $J=4$  Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,73 (t,  $J=4$  Гц, 2H), 3,52 (t,  $J=8$  Гц, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (t,  $J=8$  Гц, 4H) м.д. МС:  $m/e$  419 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В6: 2-бутоксиг-7-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Соединение В6 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,06 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,66 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,23 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,39-3,25 (m, 4H), 2,84-2,70 (m, 4H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  383 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В7: 2-бутоксиг-7-((4-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В7 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со спо-

соединением для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,37 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 2,73 (t,  $J=4,8$  Гц, 4H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  417 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В8: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (0,93 г, 6 ммоль) и DIEA (0,93 г, 7,2 ммоль) в ДМА (15 мл), добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,12 г, 6 ммоль). Затем смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (1,05 г, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,91 (s, 1H), 8,53 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,58 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 3,37 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H) м.д. МС:  $m/e$  306 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксиг-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (2,62 г, 5 ммоль) в ТГФ (25 мл), по каплям добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$  (4,7 мл, 7,5 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли смесь продукта стадии А (2,28 г, 7,5 ммоль) в ТГФ (7 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией ( $\text{ЭА/ПЭ}=1/2$ ) с получением целевого соединения (2,1 г, 56%). МС:  $m/e$  753 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (2,1 г, неочищенный) в ТФУ (15 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (10 мл), и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт разбавляли водой, подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ДХМ (60 мл  $\times$  8), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование ДХМ:(7М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ )=15:1) с получением целевого соединения (600 мг, 30% для двух стадий).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,98-2,86 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  397 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В9: 2-бутоксиг-7-((5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В9 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,45 (d,  $J=9,6$  Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,22 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 2,78 (t,  $J=4,4$  Гц, 4H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  401 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В10: 2-бутоксиг-7-((6-(пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В10 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,26-4,12 (m, 4H), 3,06-3,00 (m, 4H), 2,81-2,72 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 0,91 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  451 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В11: 2-бутоксиг-7-((5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В11 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,22 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,13 (s, 4H), 2,77 (s, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,40 (dd,  $J=14,8, 7,4$  Гц, 2H), 0,92 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  413 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В12: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К смеси 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,5 ммоль), диметилглицина (52 мг, 0,5 ммоль) и DIPEA (129 мг, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли NATU (190 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл  $\times$  2), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование ДХМ:(7М  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ )=20:1) и дополнительно перекристаллизовывали

из MeOH с получением целевого соединения (55 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,20 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,70-3,49 (m, 4H), 3,09 (s, 2H), 3,05-2,90 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,50-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В13: 2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин

Стадия А: 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (244 мг, 0,5 ммоль), бутан-1-амин (365 мг, 5 ммоль) и DIPEA (645 мг, 5 ммоль) в NMP (3 мл) перемешивали при 220°C в течение 6 ч в запаянной пробирке. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 20: 1 до приблизительно 5: 1) с получением целевого соединения (220 мг, 83,8%). МС: m/e 525/527 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (200 мг, 0,38 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,59 мл, 0,95 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (232 мг, 0,76 ммоль) в ТГФ (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1: 1) с получением целевого соединения (80 мг, 28%). МС: m/e 753 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: N2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии В (80 мг, 0,106 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH/ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (32 мг, 76,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,50 (br,s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,24 (t, J=5,6 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,20-3,13 (m, 3H), 2,92-2,87 (m, 4H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В14: 1-(4-(4-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К смеси 2-бутоксид-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,052 ммоль, неочищенный), диметилглицин (4 мг, 0,04 ммоль) и DIPEA (12 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (3 мл), добавляли NATU (15 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (40 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (5 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,47 (br,s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,55-4,41 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,20 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,86-2,70 (m, 8H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 3H), 1,50-1,29 (m, 3H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 466 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В15: 2-бутоксид-7-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (5-бромпиридин-2-ил)метанол.

Боргидрид натрия (380 мг, 10 ммоль) добавляли порциями к раствору 5-бромпиридинальдегида (2 г, 10 ммоль) в метаноле при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч ТСХ показала, что реакция завершилась. Раствор гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=25%) с получением продукта (1,8 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,52 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,52 (d, J=4,0 Гц, 2H) м.д. МС: m/e 188 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 6-(гидрокси)метил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

Раствор (5-бромпиридин-2-ил)метанола (300 мг, 1,6 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (545 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (147 мг, 0,18 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 г, 3,2 ммоль) в ДМФА/ТГФ (1:1, 10 мл) нагревали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли водой (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=80%), с получением чистого продукта в виде желтого масла (280 мг, 60%). МС: m/e 291 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 6-(гидроксиметил)-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2'Н)-карбоксилата (280 мг, 1,0 ммоль) и PtO<sub>2</sub> (30 мг) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в баллоне с Н<sub>2</sub> в течение ночи. Катализатор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (280 мг, неочищенный). МС: m/e 293 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(6-формилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Реагент Десс-Мартина (636 мг, 1,5 ммоль) добавляли порциями к раствору трет-бутил 4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (280 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч ТСХ показала, что реакция завершилась. Раствор гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=30%), с получением продукта в виде масла (60 мг, 21%). МС: m/e 291 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (100 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продували N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(6-формилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (60 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=60%), с получением чистого продукта (40 мг, 29%). МС: m/e 738 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: 2-бутоксид-7-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (40 мг, 0,05 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Растворитель выпаривали, чтобы получить остаток, к которому добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (6 мг, 30%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,19(t, J=8,0 Гц, 2H), 3,53 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,19-3,09 (m, 3H), 2,13 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 0,95 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 382 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В16: 2-бутоксид-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия A: трет-бутил 4-(6-формилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Раствор 5-бромпиколинальдегида (500 мг, 2,7 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 3,2 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (80 мг, 0,16 ммоль), BINAP (187 мг, 0,3 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,2 г, 6,8 ммоль) в толуоле (20 мл) продували N<sub>2</sub> и нагревали при 100°C в течение ночи. Раствор охлаждали, концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=40%), с получением чистого продукта (130 мг, 17%). МС: m/e 292 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемый N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,44 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(6-формилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (125 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (ЭА) с получением чистого продукта (75 мг, 36%). МС: m/e 739 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия C: 2-бутоксид-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (75 мг, 0,1 ммоль) в триэтилсилане (1 мл) и

трифторуксусной кислоте (1 мл) нагревали при 80°C в течение ночи, а затем при 100°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (15 мг, 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8,0 Гц, 4,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,20 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,65 (t, J=4,0 Гц, 4H), 3,40 (t, J=4,0 Гц, 4H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 0,96 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 383 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В17: 2-бутоксиг-7-((5-метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В17 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением целевого продукта (20 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,04 (br,s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,19-3,03 (m, 3H), 2,61 (t, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,51 (m, 6H), 1,42-1,36 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 412 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В18: N2-бутил-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (150 мг, 0,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,35 мл, 0,428 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(4-формилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (123 мг, 0,428 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водн. NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2: 1) с получением целевого соединения (98 мг, 47,8%). МС: m/e 736 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: N2-бутил-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии В (98 мг, 0,102 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH/ТФу (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (45 мг, 87,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,71-8,63 (m, 1H), 8,50-8,32 (m, 1H), 7,81 (br,s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,14 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,36 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,17 (t, J=7,2 Гц, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,82-2,72 (m, 1H), 1,89 (d, J=13,2 Гц, 2H), 1,82-1,66 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 380 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В19: 2-бутоксиг-7-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Соединение В19 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением продукта (19 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> с D<sub>2</sub>O) δ 8,78 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,28 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,56 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,30-3,14 (m, 2H), 2,19-2,11 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 0,97 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 382 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В20: 2-бутоксиг-7-(4-(пиперидин-3-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В20 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением целевого продукта (37 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (br,s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (d, J=7,4 Гц, 2H), 7,20 (d, J=7,5 Гц, 2H), 4,20 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,98-2,88 (m, 4H), 1,86 (t, J=12,2 Гц, 2H), 1,67-1,59 (m, 4H), 1,42-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H). МС: m/e 381 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В21: 2-бутоксиг-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Соединение В21 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением целевого продукта (10 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76(s, 1H), 7,42(s, 1H), 7,16 (d, J=8 Гц, 1H), 4,28-4,21 (m, 4H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,14-2,99 (m, 3H), 2,10-1,87 (m, 4H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 2H), 0,98 (t, J=6,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 400 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В22: 2-(изопентилокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В22 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H) 0,97 (d, J=6,8 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В23: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентилокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В23 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,29 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 4H), 0,95 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В24: 2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)глицин (18 мг, 0,1 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли HATU (38 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали ЭА (50 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (60 мг, неочищенное). МС: m/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.

К смеси продукта стадии А (60 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор 4М HCl в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (18 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,30 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,81 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,63 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,43-3,31 (m, 4H), 2,39 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 454 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В25: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-феноксидтокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В25 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,00-6,87 (m, 3H), 4,64 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4,30 (t, J=4,0 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,47-3,31 (m, 8H), 2,31 (s, 3H) м.д. МС: m/e 461 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В26: 2-бутоксид-7-(3-этокси-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В26 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В16. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 4,22 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,98-3,94 (m, 2H), 2,84 (s, 8H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,31 (t, J=8,0 Гц, 3H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 426 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В27: 2-бутоксид-7-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В27 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В16. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,03 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,19 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 8H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 2H), 0,92 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 466 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В28: 2-бутоксид-7-((6-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В28 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением целевого продукта (10 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 1H), 1,84 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,4 Гц, 3H). МС: m/e 412 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В29: 4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ол.

Стадия А: трет-бутил (7-бром-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору фуран-2-илметанола (112 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaNH (88 мг, 2,32 ммоль, 60% в масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли трет-бутил (7-бром-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамат (200 мг, 0,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. В смесь добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (140 мг, 59%). МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (7-бром-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-ил)карбамата (210 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям n-BuLi (1,6М в гексане, 1,25 ммоль, 0,78 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (156 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором,

сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (70 мг, 22%). МС: m/e 637 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ол.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(фуран-2-илметокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (70 мг, 0,11 ммоль) в ТФУ (3 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (15 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,71 (br.s, 2H), 8,08 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,21 (s, 8H), 2,21 (s, 3H) м.д. МС: m/e 341 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В30: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-фенэтоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В30 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,70 (br.s, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,26 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 1H), 4,40 (t, J=8 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,26-3,16 (m, 8H), 3,02 (t, J=8 Гц, 2H), 2,17 (s, 3H) м.д. МС: m/e 445 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В31: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-фенилпропокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В31 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,70-7,42 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 5H), 4,31 (t, J=8 Гц, 2H), 4,18 (t, J=8 Гц, 2H), 3,44-3,32 (m, 8H), 2,78 (t, J=8 Гц, 2H), 2,29-2,24 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 2H) м.д. МС: m/e 459 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В32: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

К смеси 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,1 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (20 мг, 0,1 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли НАТУ (38 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (40 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (60 мг, неочищенное). МС: m/e 568 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К смеси продукта стадии А (60 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор 4М HCl в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (35 мг, 60% за две стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,30 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,80 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,62 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,43-3,31 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В33: 2-бутокси-7-((4-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(6-(метоксикарбонил)-4-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В колбу, содержащую метил 5-бром-4-метилпиколинат (1,15 г, 5 ммоль), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,12 г, 6 ммоль), BINAP (311 мг, 0,5 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (575 мг, 1 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,26 г, 10 ммоль) в атмосфере азота, добавляли толуол (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, после охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли роторным испарением. Остаток растворяли в ЭА (20 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (593 мг, 35%). МС: m/e 336 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(6-(гидроксиметил)-4-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии А (590 мг, 1,76 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (134 мг, 3,52 ммоль), после перемешивания при 0°C в течение 30 мин смесь затем перемешивали при комнатной температуре еще 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (288 мг, 53%). МС: m/e 308 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(6-формил-4-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии В (288 мг, 0,94 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (796 мг, 1,88 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Водный раствор экстрагировали ДХМ (15 мл × 3). Соб-

ранный органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (220 мг, 78%). МС: m/e 306 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-4-метилпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (211 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,38 мл, 0,6 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии С (183 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл × 4), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (127 мг, 42%). МС: m/e 753 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 2-бутоксид-7-((4-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии D (127 мг, 0,17 ммоль) в ТФУ (5 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением продукта (4 мг, 6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) δ 9,17 (br,s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,15 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,24-3,19 (m, 4H), 3,14-3,07 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,74-1,53 (m, 3H), 1,38 (dq, J=14,6, 7,2 Гц, 3H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3H), м.д. МС: m/e 398 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В34: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В34 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) δ 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,41 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,68 (dd, J=14,1, 7,4 Гц, 2H), 1,61 (t, J=7,9 Гц, 4H), 1,53 (d, J=4,6 Гц, 2H), 1,45-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В35: 7-((6-(азепан-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Соединение В35 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) δ 8,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,37-3,28 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,59-1,51 (m, 4H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В36: 2-бутоксид-7-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия A: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), n-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) по каплям добавляли при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(4-формил-2-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 20: 1 приблизительно 5: 1) с получением указанного в заголовке продукта (85 мг, 39,7%) в виде желтого масла. МС: m/e 752 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: 2-бутоксид-7-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг, 0,11 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (17 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) δ 8,72 (br,s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,25-3,12 (m, 4H), 3,13-2,97 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В37: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он.

Смесь 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (20 мг, 0,05 ммоль), 3-(диметиламино)пропановой кислоты (6 мг, 0,05 ммоль),  $\text{NATU}$  (23 мг, 0,06

ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (12 мг, 47,88%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,12 (br,s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (d, J=2,4 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,35-3,01 (m, 6H), 2,87 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В38: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(октагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В38 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,22 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 2H), 1,68-1,67 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 10H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 436 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В39: 7-((6-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В39 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (br,s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,22 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,57 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,37 (t, J=4,0 Гц, 2H), 3,28-3,24 (m, 4H), 2,22 (s, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 2H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В40: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперазин-1-ил)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил 4-(2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (15 мг, 0,06 ммоль) и НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль), DIPEA (12,9 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, получая целевое соединение (неочищенное, 100%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. МС: m/e 623 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперазин-1-ил)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (0,05 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли диоксан/НСІ (газ) (4,0М, 2 мл). После добавления реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (12 мг, 45,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,20 (br,s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 2H), 3,43-3,30 (m, 7H), 3,12-3,09 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,49-1,34 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 523 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В41: (4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(пиперазин-2-ил)метанол.

Стадия А: ди-трет-бутил 2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)пиперазин-1,4-дикарбоксилат.

Смесь 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), 1,4-бис(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,06 ммоль) и НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль), DIPEA (12,9 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, получая целевое соединение (неочищенное, 100%), которое непосредственно применяли на следующей стадии. МС: m/e 709 (M+1).

Стадия В: (4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(пиперазин-2-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (0,05 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) добавляли диоксан/НСІ (г) (4,0М, 2 мл). После добавления реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 39,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,80 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,780-3,72 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 5H), 3,29-2,95 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В42: 2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)ме-

тил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К суспензии NaH (80 мг, 2 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-ол (224 мг, 2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (240 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (1 мл). Затем смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе CombiFlash с получением целевого соединения (170 мг, 60%) в виде твердого вещества. МС: m/e 564 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В42 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,75-4,68 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,41-3,36 (m, 8H), 2,31 (s, 3H) м.д. МС: m/e 435 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В43: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(октилокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В43 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (br,s, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,20 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,30-3,10 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,75 -1,64 (m, 2H), 1,45-1,15 (m, 10H), 0,85 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В44: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он.

К смеси 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,1 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли насыщенный NaHCO<sub>3</sub> (0,5 мл), а затем раствор акрилоилхлорида (9 мг, 0,1 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (0,1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (40 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (16 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14(s, 1H), 8,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,41 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,90-6,75 (m, 1H), 6,13 (dd, J=16,8,2,4 Гц, 1H), 5,69 (dd, J=10,8,2,4 Гц, 1H), 4,20 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,80 - 3,55 (m, 4H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 451 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В45: 2-бутокси-7-(3-метокси-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В45 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23-7,85 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 2H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,74(s, 3H), 2,91-2,78 (m, 8H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 412 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В46: 2-бутокси-7-(3-изопропокси-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В46 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В16. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21-7,87 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77-6,63 (m, 2H), 4,59 -4,35 (m, 1H), 4,26-4,08 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,99-2,66 (m, 8H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,45 -1,27 (m, 2H), 1,24-1,06 (m, 6H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 440 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В47: 2-бутокси-7-((4-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (5-бром-4-метилпиридин-2-ил)метанол.

ВН<sub>3</sub>·ТГФ (20 мл, 20 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-4-метилпиколиновой кислоты (2,16 г, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили CH<sub>3</sub>OH (10 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (515 мг, 25%). МС: m/e 203 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 6-(гидроксиметил)-4-метил-3',6'-дигидро-[3,4'-бипиридин]-1'(2H)-карбоксилат.

В колбу, содержащую (5-бром-4-метилпиридин-2-ил)метанол (515 мг, 2,5 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,01 г, 3,3 ммоль), dppf·PdCl<sub>2</sub> (368 мг, 0,5 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (696 мг, 5 ммоль) в атмосфере азота, добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, после охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли роторным испарением. Остаток растворяли в ЭА (20 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток

очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (300 мг, 39%). МС: m/e 305 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(6-(гидрокси метил)-4-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Продукт стадии В (300 мг, 0,98 ммоль) растворяли в CH<sub>3</sub>OH (5 мл), добавляли Pd/C (30 мг) и вакуумировали насыщенным газообразным водородом из баллона и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, водород удаляли, реакцию смесь фильтровали через целитовую подушку, твердое вещество промывали метанолом и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (90 мг, 30%). МС: m/e 307 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(6-формил-4-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии С (90 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (124 мг, 0,58 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Водный раствор экстрагировали ДХМ (10 мл × 4). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (75 мг, 83%).

Стадия E: трет-бутил 4-(6-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидокси)метил)-4-метилпиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (131 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,19 мл, 0,3 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии D (75 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 4), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (20 мг, 11%). МС: m/e 753 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: 2-бутокси-7-((4-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии E (20 мг, 0,026 ммоль) в ТФУ (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ и концентрировали с получением продукта (5 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,89-8,20 (m, 1H), 7,90 -7,16 (m, 2H), 4,61-4,41 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,20 (t, J=12,5 Гц, 2H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,63-2,36 (m, 3H), 2,21-1,93 (m, 4H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В48: 2-бутокси-7-((4-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия A: трет-бутил 4-(5-(метокси карбонил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

DIPEA (1,7 г, 13 ммоль) добавляли к раствору метил 6-хлор-4-метилникотината (1,85 г, 10 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (2,24 г, 12 ммоль) в ДМА (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили H<sub>2</sub>O (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (2,4 г, 72%). МС: m/e 336 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: трет-бутил 4-(5-(гидрокси метил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии A (670 мг, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (112 мг, 4 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 5), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (614 мг). МС: m/e 308 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия C: трет-бутил 4-(5-формил-4-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии A (307 мг, 1 ммоль) в ЭА (10 мл) добавляли IBX (560 мг, 2 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, полученную смесь фильтровали через целит и твердое вещество промывали EtOAc (10 мл × 4), фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (220 мг, 72%). МС: m/e 306 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидокси)метил)-4-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (158 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (1 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,3 мл, 0,45 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии C (138 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10

мл × 4), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (80 мг, 78%). МС: m/e 754 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 2-бутоксид-7-((4-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии D (180 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ (5 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением продукта (25 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,29 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,68-3,51 (m, 4H), 3,20-3,04 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 397 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В49: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-(диметиламино)бутан-1-он.

Смесь 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), 4-(диметиламино)бутановой кислоты (6 мг, 0,05 ммоль), НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (13 мг, 50,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (br,s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,57 (d, J=14,8 Гц, 4H), 3,05 (t, J=7,6 Гц, 4H), 2,98 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,46 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 510 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В50: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-5-(диметиламино)пентан-1-он.

Смесь 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), 5-(диметиламино)пентановой кислоты (7 мг, 0,05 ммоль), НАТУ (23 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (10 мг, 37,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (br,s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,12-2,95 (m, 6H), 2,76 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,40 (t, J=6,9 Гц, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,74 -1,58 (m, 4H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 524 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В51: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В51 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 2,40 (s, 3H), 1,91 (s, 4H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 382 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В52: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-морфолинопиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В52 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,76-3,67 (m, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 398 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В53: 2-бутоксид-7-((2-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В53 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (br,s, 2H), 8,19 (s, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,68 (t, J=4,0 Гц, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,44-1,37 (m, 2H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 397 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В54: 2-бутоксид-7-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия A: трет-бутил 5-формил-6-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

Раствор 6-хлор-2-метилникотинальдегида (500 мг, 3,2 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,1 г, 3,5 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (224 мг, 0,30 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (662 мг, 4,8 ммоль) в диоксане/воде (1:1, 10 мл) нагревали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. Раствор охлаждали, упаривали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением не-

очищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=25%), с получением чистого продукта в виде бесцветного масла (718 мг, 74%). МС: m/e 303 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-6-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продували N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,60 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 5-формил-6-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (173 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=35%), с получением продукта (123 мг, 43%). МС: m/e 750 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-6-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (123 мг, 0,16 ммоль) и Pd/C (27 мг) в этилацетате (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в баллоне с N<sub>2</sub> в течение 48 ч. Катализатор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии (110 мг, 89%). МС: m/e 752 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 2-бутоксид-7-((2-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-6-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,15 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 85°C в течение ночи, затем концентрировали, добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты и нагревали при 90°C в течение 6 ч. Растворитель выпаривали, чтобы получить остаток, который подщелачивали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл), промывали солевым раствором. Органический слой сушили, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (40 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,72 (br,s, 1H), 8,41 (br,s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 (br,s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (br,s, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,16 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,39 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,02-2,97 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,03 -2,00 (m, 2H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H), 0,91 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В55: 2-бутоксид-7-((6-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В55 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (br,s, 1H), 8,31 (br,s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,22 (d, J=4,0 Гц, 6H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В56: (4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанол.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (23 мг, 0,1 ммоль) и DIEA (25 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли HATU (38 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (60 мг, неочищенное). МС: m/e 608 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(пиперидин-4-ил)метанол.

К смеси продукта стадии А (60 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор 4M HCl в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг, 32%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,68 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,32 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,31 (s, 2H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,55-3,38 (m, 6H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 508 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В57: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]три-

азин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль) в ТГФ (4 мл), добавляли DIEA (25 мг, 0,2 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор ацетилхлорида в ДХМ (0,1 мл, 1 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (20 мг, 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,08 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,61-3,50 (m, 4H), 3,01 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,93 (t,  $J=4,8$  Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,51-1,34 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  439 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В58: N-(2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-N-метилацетамид.

К смеси 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он гидрохлорида (60 мг, неочищенный) в ТГФ (4 мл), добавляли DIEA (129 мг, 1 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор ацетилхлорида в ДХМ (0,1 мл, 1 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (40 мл  $\times$  2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением указанного в заголовке продукта (10 мг, 20% за три стадии).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,40-4,31 (m, 2H), 4,28 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,11-3,06 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 0,98 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  510 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В59: 2-бутоксид-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид.

DIPEA (2,6 г, 20 ммоль) добавляли к раствору метил 6-хлор-4-метилникотината (1,87 г, 12 ммоль) и N,N-диметил-1-(пиперидин-4-ил)метанамина (1,42 г, 10 ммоль) в ДМА (10 мл), реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (25 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (720 мг, 27%). МС:  $m/e$  261 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (158 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (1 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,28 мл, 0,45 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии А (118 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали EtOAc (10 мл  $\times$  4), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (100 мг, 47%). МС:  $m/e$  709 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутоксид-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (100 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением продукта (55 мг, 77%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,27 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,35 (d,  $J=12,6$  Гц, 2H), 2,74 (t,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,28 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,83 (d,  $J=11,6$  Гц, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,49 (dt,  $J=15,0$ , 7,4 Гц, 2H), 1,33 (qd,  $J=12,4$ , 3,6 Гц, 2H), 0,97 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  453 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В60: 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат.

DIPEA (2,6 г, 20 ммоль) добавляли к раствору метил 6-хлор-4-метилникотината (1,56 г, 10 ммоль) и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата (2,4 г, 12 ммоль) в ДМА (10 мл), реакционную смесь нагревали при 120°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (25 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (1,3 г, 41%). МС:  $m/e$  320 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (158

мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (1 мл), по каплям добавляли раствор *n*-BuLi (0,28 мл, 0,45 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии А (144 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 4), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (140 мг, 61%). МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (140 мг, 0,18 ммоль) в ТФУ (4 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (40 мг, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,27 (t, J=6,5, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,36 (d, J=13,0, 2H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,79 (t, J=11,8, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (d, J=11,1, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,59 (qd, J=12,1, 3,8, 2H), 1,47 (dt, J=14,6, 7,4, 2H), 0,97 (t, J=7,4, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В61: 2-бутоксид-7-(4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-3-метилбензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В61 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В16. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,21 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,87-2,80 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,43-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, J=8,0 Гц, 9H) м.д. МС: m/e 424 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В62: 2-метокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1 г, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C (продуovali N<sub>2</sub>), по каплям добавляли *n*-BuLi (1,6М, 3,2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (915 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=40%), с получением чистого продукта (790 мг, 54%). МС: m/e 715 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-метоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Метанолат натрия (38 мг, 0,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (50 мг, 0,07 ммоль) в метаноле (10 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи, охлаждали, концентрировали и дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=50%) с получением чистого продукта (40 мг, 82%). МС: m/e 711 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-метокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-метоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (40 мг, 0,06 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 85°C в течение ночи, затем концентрировали, добавляли 2 мл трифторуксусной кислоты и нагревали при 90°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (14 мг, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,27 (s, 8H), 2,21 (s, 3H) м.д. МС: m/e 355 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В63: 2-этокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В63 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В62. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,27 (s, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,29 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 369 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В64: 2-бутоксид-7-(3-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-

7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(4-формил-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (129 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C. После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением продукта (101 мг, 47,3%) в виде желтого масла. МС: m/e 749 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(4-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (101 мг, 0,135 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли Pd/C (10%, 50 мг) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали с получением фильтрата, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (97 мг, 95,8%) в виде желтого масла. МС: m/e 751 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутокси-7-(3-метил-4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил 4-(4-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)пиперидин-1-карбоксилата (97 мг, 0,13 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (38 мг, 74,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,68 -8,65 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,12 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,05 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,36 (d, J=12,3 Гц, 2H), 3,05-2,94 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В65: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

NaN (100 мг, 2,5 ммоль) добавляли к раствору пентан-2-ола (220 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,62 ммоль), и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combi-flash (ПЭ:ЭА=25%), с получением чистого продукта (265 мг, 85%). МС: m/e 540 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (265 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продували N<sub>2</sub>), по каплям добавляли н-BuLi (1,6М, 0,8 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (225 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе CombiFlash (ПЭ: ЭА=30%), с получением чистого продукта (180 мг, 48%). МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (180 мг, 0,23 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 85°C в течение ночи, а затем перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (56 мг, 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (br,s, 2H), 8,23 (br,s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,25-3,21 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,66-1,49 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,25 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В66: 2-изопропокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В66 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со

способом, описанным для соединения В65.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,05 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,08-5,02 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,96-2,91 (m, 4H), 2,86-2,75 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,27 (d,  $J=8,0$  Гц, 6H) м.д. МС:  $m/e$  383 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В67: (2S,3S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метилпентан-1-он.

Стадия А: трет-бутил ((2S,3S)-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору (трет-бутоксикарбонил)-L-изолейцина (23,4 мг, 0,088 ммоль), НАТУ (33,6 мг, 0,088 ммоль) и DIEA (22,8 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (35 мг, 0,088 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (15 мл  $\times$  2). Органическую фазу промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (100 мг) в виде пленки не совсем белого цвета, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС:  $m/e$  610 ( $M+1$ ).

Стадия В: (2S,3S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метилпентан-1-он.

К перемешиваемому раствору трет-бутил ((2S,3S)-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (100 мг, неочищенный) в ЭА (10 мл), добавляли раствор  $\text{HCl}$  в ЭА (4M, 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (37,31 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,24-8,01 (m, 6H), 7,64-7,51 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,85-3,53 (m, 4H), 3,15-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,22-1,07 (m, 1H), 0,97 (d,  $J=8$  Гц, 3H), 0,92 (t,  $J=8$  Гц, 3H), 0,87 (t,  $J=8$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  510 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В68: (S)-4-амино-2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-пролилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин.

Соединение В68 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45-9,21 (m, 1H), 8,62-8,44 (m, 1H), 8,32-8,05 (m, 3H), 7,65-7,51 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,46 - 2,32 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,98-1,75 (m, 3H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=8$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  494 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В69: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-4-метилпентан-1-он.

Соединение В69 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,22-8,03 (m, 6H), 7,61-7,49 (m, 1H), 7,43-7,32 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,58-3,46 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,11-3,03 (m, 2H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,78-1,55 (m, 4H), 1,52-1,35 (m, 3H), 0,98-0,87 (m, 9H) м.д. МС:  $m/e$  510 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В70: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-1-он.

Соединение В70 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,23-7,99 (m, 6H), 7,64-7,47 (m, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,72-3,53 (m, 3H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 2H), 1,00 (d,  $J=8$  Гц, 3H), 0,96-0,87 (m, 6H) м.д. МС:  $m/e$  496 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В71: 1-(4-(5-((4-амино-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Смесь N2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (200 мг, 0,5 ммоль), диметилглицин (62 мг, 0,6 ммоль) и НАТУ (230 мг, 0,6 ммоль), DIPEA (129 мг, 1 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 15:1$  приблизительно 10:1, содержал  $\text{NH}_3$  (г)) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} (\text{NH}_3)=15:1$ ) с получением целевого соединения (100 мг, 41,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,50 (br,s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,24 (t,  $J=5,6$  Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,27-3,13 (m, 4H), 3,03-2,92 (m, 4H), 2,26 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 2H), 0,89 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  481 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В72: 2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпи-

ридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамид.

Смесь 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль) и 2-бром-N,N-диметилацетамида (10 мг, 0,06 ммоль) и  $K_2CO_3$  (14 мг, 0,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл × 3) и сушили над  $N_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (15 мг, 63%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,16 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,47 (d, J=1,7 Гц, 1H), 4,39-4,26 (m, 4H), 4,19 (s, 2H), 3,68-3,37 (m, 8H), 3,00 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,59-1,41 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В73: (S)-2-бутоксид-7-((5-метил-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин.

Смесь имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4(1H,3H)-диона (5,0 г, 32,9 ммоль) и гидрохлорида триэтиламина (9,0 г, 65,7 ммоль) в  $POCl_3$  (50 мл) нагревали в запаянной пробирке при 120°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха в высоком вакууме и полученный остаток разбавляли 200 мл ЭА, суспендировали и выливали в 500 мл водного  $NaHCO_3$ . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, органические слои разделяли, и водный слой экстрагировали ЭА (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водн.  $NaHCO_3$  (200 мл), солевым раствором (200 мл × 3), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта (4,9 г, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/e 189 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазина (4,9 г, 25,9 ммоль) в ТГФ (30 мл), добавляли DIEA (10,0 г, 77,7 ммоль), а затем раствор бис(4-метоксибензил)амин (7,4 г, 28,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха и разбавляли 200 мл ЭА, промывали  $NaHCO_3$  (50 мл × 2), солевым раствором (50 мл × 2), сушили и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество суспендировали в смешанном растворителе ПЭ/ЭА (10: 1, 200 мл) в течение 2 ч. Суспензию фильтровали. Осадок на фильтре сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке продукта (8,7 г, выход: 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (8,7 г, 21,2 ммоль) и раствора бутанолат натрия в n-BuOH (20%, 80 мл) нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывали 200 мл ЭА и 200 мл водн.  $NaHCO_3$ . Водный слой экстрагировали ЭА (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 3), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя ПЭ/ЭА (10:1 приблизительно 5: 1), с получением указанного в заголовке продукта (7,6 г, выход: 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: m/e 448 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил (3S)-4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли по каплям с помощью шприца раствор n-BuLi (1,6M, 0,65 мл, 1,0 ммоль) в атмосфере  $N_2$  и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Раствор трет-бутил (S)-4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли по каплям с помощью шприца при -78°C. Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч, давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Смесь гасили 20 мл водн.  $NH_4Cl$  и экстрагировали ЭА (20 мл × 2). Объединенные слои промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали, очищали колоночной хроматографией с элюированием ПЭ/ЭА (от 5:1 до приблизительно 3:1) с получением указанного в заголовке продукта (230 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: (S)-2-бутоксид-7-((5-метил-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил (3S)-4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0,3 ммоль), ТФУ (5 мл) и  $Et_3SiH$  (3 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и полученный остаток обрабатывали 10 мл водн.  $NaHCO_3$ , экстрагировали смешанным растворителем (ДХМ/MeOH =5:1, 10 мл ×3). Объединенные слои промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали, очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью ДХМ/MeOH- $NH_3$  (15: 1, 5 моль/л  $NH_3$  в MeOH), с получением 75 мг неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH- $NH_3$ , 10: 1,5 моль/л  $NH_3$  в MeOH) с получением указанного в заголовке продукта (15 мг, выход: 5,5% за 2 стадии).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,19-8,04 (m, 3H), 7,48 (s, 1H),

7,33 (s, 1H), 4,19 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,05-2,81 (m, 4H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,56 (dd, J=12,0, 8,0 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,80 (d, J=6,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В74: (R)-2-бутокси-7-((5-метил-6-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В74 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В73. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,19-8,04 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,19 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,79 (d, J=6,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В75: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)метилкарбамат.

К смеси 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,1 ммоль), трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамата (16 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (32 мг, 0,15 ммоль) и AcOH (одна капля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (40 мг, неочищенное). МС: m/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии А (40 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор 4М HCl в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (8 мг, 16% за две стадии). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,84 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,62-2,51 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 454 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В76: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)-5-метилникотинальдегид.

К раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (0,46 г, 3 ммоль) и DIEA (0,77 г, 6 ммоль) в ДМА (5 мл) добавляли N,N-диметил-2-(пиперазин-1-ил)этан-1-амин (0,46 г, 3 ммоль). Затем смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (110 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 8,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,0 Гц, 1H), 3,46 (t, J=5,2 Гц, 4H), 2,64 (t, J=4,4 Гц, 4H), 2,61-2,50 (m, 4H), 2,34 (s, 6H), 2,31 (s, 3H) м.д. МС: m/e 277 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (6 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,35 мл, 0,57 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. После перемешивания в течение 1 ч по каплям добавляли смесь продукта стадии А (105 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения (200 мг, неочищенное). МС: m/e 724 (M+1).

Стадия С: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (200 мг, неочищенный) в ТФУ (6 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (2 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде соли жирной кислоты (22 мг, 11% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14-8,05 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,15-2,96 (m, 6H), 2,69 (s, 6H), 2,67-2,56 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В77: 2-бутокси-7-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В77 получали в соответствии с общим способом получения соединения В15, с получением целевого продукта (15 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 8,33 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03-1,86 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В78: 2-бутоксигептан-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид.

DIPEA (1,3 г, 10 ммоль) добавляли к раствору метил 6-хлор-4-метилникотината (778 мг, 5 ммоль) и N,N-диметилпиперидин-4-амина (1,42 г, 10 ммоль) в ДМА (10 мл), реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры. Раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (10 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (560 мг, 47%), МС: m/e 248 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутоксигептан-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (158 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (1 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,28 мл, 0,45 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 10 мин по каплям добавляли раствор продукта стадии А (112 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  3), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением целевого соединения (55 мг, 26%). МС: m/e 695 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутоксигептан-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (55 мг, 0,08 ммоль) в ТФУ (5 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Собранную фракцию подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (18 мг, 51%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,41-3,25 (m, 3H), 2,63 (t,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,19 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,80 (d,  $J=11,0$  Гц, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,53-1,31 (m, 4H), 0,92 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 439 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В79: 7-((6-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В79 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,74 (d,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,37-3,00 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07 (d,  $J=10,8$  Гц, 1H), 1,84 (d,  $J=10,6$  Гц, 1H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,52-1,32 (m, 2H), 0,90 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 409 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В80: 2-(бут-3-ен-1-илокси)гептан-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В80 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,11-8,00 (m, 2H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,93-5,79 (m, 1H), 5,19-5,04 (m, 2H), 4,25 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,89-2,81 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,17 (s, 3H) м.д. МС: m/e 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В81: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-фенилпропан-1-он.

Соединение В81 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В67.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,31-8,04 (m, 6H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,31-7,21 (m, 3H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,57-3,38 (m, 2H), 3,13-2,80 (m, 7H), 2,16 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,92 (t,  $J=8$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 544 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В82: 2-бутоксигептан-7-((5-метил-6-(2,8-дизаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В82 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,84 (br.s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=14,8$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,21 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,36-3,21 (m, 2H), 3,20-2,98 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,72-1,58 (m, 6H), 1,44-1,38 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 451 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В83: 2-бутоксиф-7-((5-метил-6-(8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В83 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,20 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,97-2,88 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,59-1,57 (m, 4H), 1,55 -1,47 (m, 4H), 1,47-1,35 (m, 6H), 0,92 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 450 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В84: N2-метил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: 7-бром-N2-бутил-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,62 ммоль) в NMP (8 мл) добавляли N-метилбутан-1-амин (174 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 200°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (250 мг, 71,4%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 539 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутил(метил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)-N2-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (210 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,9 ммоль, 0,6 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 44,5%). МС: m/e 765 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: N2-бутил-N2-метил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор трет-бутил 4-(4-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутил(метил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенилпиперазин-1-карбоксилат (130 мг, 0,17 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (25 мг, 35,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,49 (t, J=7,2 Гц, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,99-2,81 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,3-1,24 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В85: N2-изопентил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Соединение В85 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В13. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (br,s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 4,05 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,24-3,15 (m, 6H), 2,50-2,47 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 2H), 0,89 (s, 3H), 0,88 (s, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В86: 2-бутоксиф-7-((5-метил-6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В86 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,79 (br,s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,53 (m, 1H), 7,36 (d, J=12,8 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,08 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,08-2,88 (m, 4H), 2,21 (d, J=5,1 Гц, 3H), 1,92-1,84 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 451,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В87: 2-бутоксиф-7-((6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В87 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В78. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,32 (br,s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,26 (m, 1H), 4,22 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,95-3,71 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,23-1,14 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В88: 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-бутилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил (1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (160 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), n-BuLi (1,6М, 0,375 мл, 0,6 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. После перемешивания добавляли по каплям при -78°C в течение часа в атмосфере N<sub>2</sub> раствор трет-бутил (1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (144 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1: 1) с получением целевого соединения (60 мг, 26,1%). МС: m/e 766 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-бутилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии В (60 мг, 0,078 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH /ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг, 62,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,39 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,23 -3,12 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В89: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(4-(пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль) и ТЭА (20 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (5 мл), добавляли раствор пропан-1-сульфонилхлорида (14 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением целевого соединения (22 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,32-3,24 (m, 4H), 3,14-3,02 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,80-1,61 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 503 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В90: 2-бутоксид-7-(3-изопропил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли n-бутиллитий (0,27 мл, 0,4278 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(4-формил-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (141 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (85 мг, 38,31%) в виде желтого масла. МС: m/e 778 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-изопропилфенил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-(проп-1-ен-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (85 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли Pd/C (10%, 50 мг) и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали с получением фильтрата, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (79 мг, 92,70%) в виде желтого масла. МС: m/e 780 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутоксид-7-(3-изопропил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил 4-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-изопропилфенил)пиперазин-1-карбоксилат (79 мг, 0,10 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,35 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,23 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 4H), 3,03-2,82 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,43-1,34 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,3 Гц, 6H), 0,93 (t, J=7,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 424 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В91: 7-((6-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)карбамат.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль), трет-бутил (2-оксоэтил)карбамата (19 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (32 мг, 0,15 ммоль) и одну каплю  $\text{AcOH}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ДХМ (30 мл), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (25 мг, неочищенное). МС: m/e 540 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии А (25 мг, неочищенный) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор 4М  $\text{HCl}$  в ЭА (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (6 мг, 10% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (br,s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,62-2,95 (m, 12H), 2,22 (s, 3H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,46-1,32 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 440 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В92: 2-бутоксид-7-(3-этил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В92 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В90. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,71 (br,s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,33 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,05-2,86 (m, 4H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,16 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H). МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В93: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-пропоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В93 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,16 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,87-2,77 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 2H), 0,96 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 383 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В94: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (53 мг, 0,1 ммоль), диметилглицина (13 мг, 0,12 ммоль),  $\text{NATU}$  (57 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{DIEA}$  (26 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (5 мл, с 1 мл ДМФ) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (15 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,51 (br,s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,99-4,95 (m, 1H), 4,30 (d, J=4,0 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,82(s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В95: 1-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

Стадия А: трет-бутил 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (830 мг, 3,6 ммоль), диметиламина гидрохлорида (350 мг, 4,3 ммоль) и  $\text{DIEA}$  (2,0 г, 15,5 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли  $\text{NATU}$  (1,6 г, 4,3 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли 30 мл ЭА, промывали соевым раствором (20 мл × 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1,5 г, неочищенный) в виде светло-желтого масла. МС: m/e 257 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид гидрохлорид.

Суспензию трет-бутил 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 5,85 ммоль) в  $\text{HCl}/\text{ЭА}$  (4М, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Полученную суспензию фильтровали, и осадок на фильтре промывали ЭА (10 мл), сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке продукта (380 мг, выход: 56% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 157 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (310 мг, 2 ммоль), N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид гидрохлорида (380 мг, 2 ммоль) и  $\text{DIEA}$  (1,2 г, 9,3 ммоль) в ДМА (5 мл) нагревали при 120°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли 20 мл водн.  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл × 3), сушили, концентрировали и очищали колоночной хро-

матографией с элюированием ПЭ/ЭА/ДХМ (от 2: 2: 0 до приблизительно 2: 2: 1) с получением указанного в заголовке продукта (350 мг, выход: 64%) в виде коричневого масла. МС: m/e 276 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

К раствору 2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина при -78°C (350 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (3 мл), добавляли по каплям с помощью шприца раствор n-BuLi (1,6М, 0,6 мл, 0,96 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Раствор 1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид (300 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли с помощью шприца по каплям при температуре -78°C. Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 0,5 ч, давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь гасили 10 мл водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА (10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью ДХМ/MeOH (NH<sub>3</sub>) (от 50: 1 до приблизительно 30:1, 2М NH<sub>3</sub> в MeOH), чтобы получить указанный в заголовке продукт (290 мг, выход: 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: m/e 723 (M+1).

Стадия E: 1-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

Смесь 1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид (290 мг, 0,4 ммоль), ТФУ (10 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (5 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и полученный остаток обрабатывали 10 мл водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали смешанным растворителем (ДХМ/MeOH = 5: 1, 10 мл × 2).

Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, очищали колоночной хроматографией с элюированием смесью ДХМ/MeOH-NH<sub>3</sub> (20: 1, 2 моль/л NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением 185 мг неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH-NH<sub>3</sub>, 15: 1,2 моль/л NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением указанного в заголовке продукта (95 мг, выход: 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,37 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,75-1,61 (m, 6H), 1,49-1,34 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В96: N2-бутил-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия A: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (160 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли по каплям n-BuLi (1,6М, 0,375 мл, 0,6 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (120 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре -78°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10:1) с получением целевого соединения (80 мг, 37,7%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 708 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: N2-бутил-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии B (80 мг, 0,113 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH /ТФУ (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 19,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (br,s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,02 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 4H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 452 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В97: (R)-2-бутоксид-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В97 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (br,s, 1H), 8,10-7,99 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,19 (d, J=12,0 Гц, 2H), 3,03-2,79 (m, 3H), 2,75-2,63 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,11-0,99 (m, 3H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В98: (R)-2-бутоксид-7-(3-метил-4-(3-метилпиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В98 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со

способом, описанным для соединения В16.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,20-7,97 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,06-2,81 (m, 5H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,31 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,77-1,60 (m, 2H), 1,51-1,33 (m, 2H), 1,04 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1) $^+$ .

Соединение В99: 2-бутоксиг-7-(4-(пиперазин-1-ил)-3-пропоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В99 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В16.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,20-7,95 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85-6,73 (m, 2H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,88 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,01 (s, 8H), 1,78-1,58 (m, 4H), 1,51-1,33 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 440 (M+1) $^+$ .

Соединение В100: 2-((2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)окси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В100 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,43 (t, J=4 Гц, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,82 (t, J=4 Гц, 2H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 8H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 8H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H) м.д. МС: m/e 531 (M+1) $^+$ .

Соединение В101: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В101 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,58 (br,s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,35 (d,

J=3,8 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,48 (s, 3H), 1,92 (t, J=6,3 Гц, 2H), 1,83-1,62 (m, 6H), 1,42-1,33 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 451 (M+1) $^+$ .

Соединение В102: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В102 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (br,s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 6H), 4,06 (s, 2H), 3,17-2,98 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,03-1,85 (m, 4H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 437 (M+1) $^+$ .

Соединение В103: 2-бутоксиг-7-((6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В103 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (br,s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 426 (M+1) $^+$ .

Соединение В104: 2-бутоксиг-7-((6-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В104 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25-8,10 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,94-7,77 (m, 1H), 7,47-7,32 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,56 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,24 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,98-2,87 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,77 (d, J=10,5 Гц, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,49-1,24 (m, 4H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 440 (M+1) $^+$ .

Соединение В105: 2-бутоксиг-7-((6-(3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В105 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,65 (br,s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,34 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,22 (t, J=6,8 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,75-3,59 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 3,21 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 3H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,94 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 439 (M+1) $^+$ .

Соединение В106: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (150 мг, 0,286 ммоль) в ТГФ (10 мл), по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 0,375 мл, 0,6 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N $_2$  по каплям добавляли раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (165 мг, 0,475 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакцион-

ную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на системе CombiFlash (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 2:1 до приблизительно 1:1) с получением целевого соединения (170 мг, 74,8%) в виде бесцветного масла. МС:  $m/e$  795 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии В (170 мг, 0,214 ммоль) в  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{TФУ}$  (0,5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (10 мг, 19,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,44 (br,s, 2H), 8,13 (br,s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,21 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,89-2,70 (m, 4H), 2,59 (t,  $J=5,2$  Гц, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,80 (d,  $J=11,6$  Гц, 3H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 4H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  439 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В107: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В107 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,63 (br,s, 1H), 8,19-8,04 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72-3,66 (m, 2H), 3,57-3,42 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,11 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,47-1,34 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  455 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В108: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В108 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,69 (br,s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,5$  Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,02 (d,  $J=12,1$  Гц, 2H), 3,67 (t,  $J=11,6$  Гц, 2H), 3,61-3,44 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,75 (t,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (d,  $J=10,4$  Гц, 2H), 1,82-1,63 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,93 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  481 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В109: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В109 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,48 (br,s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,72 (t,  $J=11,6$  Гц, 2H), 3,46 (t,  $J=12,8$  Гц, 4H), 3,15-3,00 (m, 4H), 2,79 (t,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06-1,94 (m, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H), 1,51-1,24 (m, 4H), 0,93 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  495 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В110: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид.

К раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (155 мг, 1 ммоль) и DIEA (260 мг, 2 ммоль) в ДМА (5 мл),  $N,N$ -диметил-2-(пиперидин-4-ил)этан-1-амин (170 мг, 1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (40 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (50 мг, 18%). МС:  $m/e$  276 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутокси- $N,N$ -бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (85 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли раствор  $n\text{-BuLi}$  (0,15 мл, 0,24 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию продукта стадии А (50 мг, 0,182 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (60 мл), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (50 мг, неочищенное). МС:  $m/e$  723 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (50 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (1 мл), и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (16 мг, 17% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (br,s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,55-3,40 (m, 2H), 3,15-3,03

(m, 2H), 2,91-2,70 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,44-1,25 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В111: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (100 мг, 0,24 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (55 мг, 0,29 ммоль), НАТУ (137 мг, 0,36 ммоль) и DIEA (62 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (140 мг, неочищенный). МС: m/e 582 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К раствору трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (140 мг, неочищенный) в ЭА (5 мл), добавляли HCl/ЭА (2M, 3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (20 мг, 17%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,00-2,95 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,23 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,87 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение 112: 2-(вторбутокс)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-2-(вторбутокс)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

NaH (96 мг, 2,4 ммоль) добавляли к раствору бутан-2-ола (178 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,60 ммоль) и полученную смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Раствор охлаждали, гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=15%), с получением продукта (225 мг, 75%). МС: m/e 526 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору 7-бром-2-(вторбутокс)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (225 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемый N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,4 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (157 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (PE: ЭА=50%), с получением чистого продукта (266 мг, 82%). МС: m/e 753 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-(вторбутокс)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (266 мг, 0,35 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (10 мл) нагревали при 88°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ДХМ (10 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: MeOH = 25%, добавлено 40% NH<sub>3</sub>·MeOH) и препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>·MeOH = 7:1) с получением продукта (15 мг, 11%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,24 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0,90 (t, J=4,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 397 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В113: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-метилбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В113 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,43

(s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,10-3,99 (m, 4H), 2,91-2,82 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,21-1,15 (m, 1H), 0,95-0,88 (m, 6H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В114: 2-бутокси-7-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл), добавляли ацетальдегид (10,8 мг, 0,1 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (18 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (32 мг, 59,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,40 (br,s, 1H), 8,16-8,05 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,5 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,24-2,93 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,41 (dd, J=14,9, 7,4 Гц, 2H), 1,32-1,21 (m, 3H), 0,93 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В115: 2-бутокси-7-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл), добавляли изобутиральдегид (13,7 мг, 0,1 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (18 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (32 мг, 35,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (br,s, 1H), 8,20-8,03 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,22 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,62-3,34 (m, 4H), 3,23-3,06 (m, 4H), 3,01 (d, J=5,5 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (dt, J=13,0, 6,8 Гц, 1H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 2H), 1,04-0,86 (m, 9H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В116: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-фенилэтилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4] добавляли триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) и MeOH (5 мл), 2-фенилацетальдегид (18,5 мг, 0,1 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (18 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (30 мг, 48,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (br,s, 1H), 8,25-8,04 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 6H), 4,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 4H), 3,47-3,22 (m, 4H), 3,17 -2,96 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 501 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В117: (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (R)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

NaH (984 мг, 24,6 ммоль) добавляли к раствору (R)-пентан-2-ола (2,2 г, 24,6 ммоль) в ТГФ (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (3 г, 6,2 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=15%), с получением чистого продукта (3 г, 90%). МС: m/e 540 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору (R)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илакси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C (продувка N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 1,7 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (659 мг, 2,2 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=50%), с получением чистого продукта (800 мг, 56%). МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-

f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 1 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (8 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали, чтобы получить остаток, который растворяли в ЭА (10 мл) и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой сушили, концентрировали, очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: NH<sub>3</sub>:MeOH = 35%) и препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>:MeOH = 9:1) с получением продукта (65 мг, 15%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,95-2,74 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В118: (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C (продуваемый N<sub>2</sub>), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 0,5 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (204 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=50%), с получением чистого продукта (300 мг, 70%). МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,39 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (8 мл) нагревали при 85°C в течение ночи. Растворитель выпаривали, чтобы получить остаток, который растворяли в ЭА (10 мл) и промывали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Органический слой сушили, концентрировали, очищали препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>:MeOH = 9:1) с получением продукта (20 мг, 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,98-2,76 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 1,65-1,48 (m, 2H), 1,42 -1,30 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В119: 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В119 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (br.s, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,32 (t, J=4 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,71 (t, J=4 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4 Гц, 2H), 3,45 (t, J=4 Гц, 2H), 3,34-3,11 (m, 11H), 2,21 (s, 3H) м.д. МС: m/e 443 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В120: 2-((2,5,8,11,14,17-гексаоксанадекан-19-ил)окси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В120 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (br.s, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,33 (t, J=4 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,72 (t, J=4 Гц, 2H), 3,57 (t, J=4 Гц, 2H), 3,53 (t, J=4 Гц, 2H), 3,51-3,46 (m, 14H), 3,42-3,80 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 11H), 2,21 (s, 3H) м.д. МС: m/e 619 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В121: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 5-метил-6-(4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)никотинальдегид.

К раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (155 мг, 1 ммоль) и DIEA (560 мг, 4 ммоль) в ДМА (5 мл) добавляли 4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидина дигидрохлорид (265 мг, 1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (80 мг, 28%). МС: m/e 288 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метил-6-(4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (116 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,21 мл, 0,33 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию продукта стадии А (70 мг, 0,243 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили

насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (60 мг, неочищенное). МС:  $m/e$  735 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (60 мг, неочищенный) в ТФУ (2 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (3 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (15 мг, 12% для двух стадий). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,24 (br,s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 2H), 3,31 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,76 (t,  $J=11,6$  Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,94-1,75 (m, 5H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,50-1,24 (m, 4H), 0,93 (t,  $J=7,6$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  479 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В122: (S)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору (S)-пентан-2-ола (5,4 г, 64,35 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли порциями NaH (2,4 г, 61,35 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (10 г, 20,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C, после добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (10,74 г, 97,26%) в виде желтого масла. МС:  $m/e$  540 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (0,35 мл, 0,56 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (137 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 20:1 приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (175 мг, 66,64%) в виде желтого масла. МС:  $m/e$  709 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (175 мг, 0,13 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (41 мг, 36,75%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,50 (d,  $J=12,2$  Гц, 2H), 3,37-3,25 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,05 (d,  $J=10,9$  Гц, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,25 (d,  $J=6,1$  Гц, 3H), 0,88 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  453 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В123: (S)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (0,35 мл, 0,56 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (145 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (201 мг, 75,06%) в виде желтого масла. МС:  $m/e$  723 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии А (201 мг, 0,28 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (33 мг, 25,47%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,33 (br,s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,1 l(s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,46 (d, J=12,6 Гц, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 8H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (s, 1H), 1,80 (d, J=11,5 Гц, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,42-1,28 (m, 4H), 1,25 (d, J=5,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=6,8 Гц, 3H). МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В124: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (67 мг, 0,16 ммоль), диметилглицина (21 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (91 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (42 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) с получением продукта (29 мг, 36%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В125: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (43 мг, 0,10 ммоль), диметилглицина (13 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>:MeOH = 10:1) с получением продукта (10 мг, 20%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В126: 2-бутоксид-7-((6-(4-((диэтиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-(4-((диэтиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид.

К раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (155 мг, 1 ммоль) и DIEA (258 мг, 2 ммоль) в ДМА (5 мл) добавляли N-этил-N-(пиперидин-4-илметил)этанамин (190 мг, 1,1 ммоль). Затем смесь перемешивали при 115°C в течение ночи в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (110 мг, 38%). МС: m/e 290 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксифенил)амино)-2-бутоксидимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диэтиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксифенил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (175 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (8 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,31 мл, 0,5 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию продукта стадии А (110 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (100 мг, неочищенное). МС: m/e 737 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение С: 2-бутоксид-7-((6-(4-((диэтиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (100 мг, неочищенный) в ТФУ (4 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (30 мг, 15% для двух стадий). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (br,s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,57-3,36 (m, 2H), 3,26-3,05 (m, 4H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,76 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,51-1,29 (m, 4H), 1,21 (t, J=7,2 Гц, 6H), 0,93 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В127: (R)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (R)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору (R)-пентан-2-ола (5,4 г, 64,35 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли порциями NaN (2,4 г, 61,35 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (10 г, 20,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C, после добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (10,25 г, 92,63%) в виде желтого масла. МС: m/e 540 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору (R)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям n-BuLi (0,35 мл, 0,56 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (137 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (156 мг, 59,41%) в виде желтого масла. МС: m/e 709 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (R)-7-(((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (156 мг, 0,22 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (54 мг, 54,30%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (br,s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,99-2,94 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (d, J=11,9 Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,04 (d, J=10,4 Гц, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,66 -1,59 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H). МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В128: (R)-7-(((6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору (R)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям n-BuLi (0,35 мл, 0,56 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (145 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (201 мг, 75,06%) в виде желтого масла. МС: m/e 723 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (R)-7-(((6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (201 мг, 0,28 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (54 мг, 41,89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (br,s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,02 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,80 (s, 6H), 2,79 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 1H), 1,78 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,44-1,28 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В129: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)октадекан-1-он.

К перемешиваемому раствору 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли стеариновую кислоту (35 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (116 мг, 0,3 ммоль) и ДІЕА (25,8 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (10 мг, 15,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,29 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 3,04 (s, 2H), 2,36 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,63 (d, J=6,2 Гц, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,25 (s, 28H), 0,97 (t, J=7,2 Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,7 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 663 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В130: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинальдегид.

К перемешиваемому раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (310 мг, 2 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляли 1-метил-4-(пиперидин-4-ил)пиперазин (439 мг, 2,4 ммоль) и DIEA (516 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь защищали N<sub>2</sub> и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (130 мг, 21,5%) в виде желтого твердого вещества. МС: m/e 303 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,95 ммоль, 0,59 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)никотинальдегида (130 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (110 мг, 38,7%). МС: m/e 750 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метанола (110 мг, 0,15 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (15 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,52 (br,s, 6H), 3,08 (br,s, 4H), 2,83-2,75 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,75-1,61 (m, 4H), 1,43-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 494 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В131: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 9-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 6-хлор-5-метилникотинальдегида (310 мг, 2 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляли трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (500 мг, 2 ммоль) и DIEA (487 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь защищали N<sub>2</sub> и перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (260 мг, 34,8%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 374 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 9-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,95 ммоль, 0,59 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 9-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилата (212 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 38,6%). МС: m/e 821 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(3,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)ими-

дазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 9-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-3,9-дизаспиро[5.5]ундекан-3-карбоксилат (120 мг, 0,146 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (55 мг, 51,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (br,s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,22-3,05 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 1,79-1,51 (m, 10H), 1,50-1,33 (m, 2H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 465 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В132: (S)-2-бутокси-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (S)-4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (500 мг, 3,2 ммоль), трет-бутил(S)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (645 мг, 3,2 ммоль) и DIEA (832 мг, 6,4 ммоль) в DMAc (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход: 34,3%) в виде желтого масла. МС: m/e 320 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (2S)-4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли n-BuLi (1,6M, 0,36 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем продукт стадии А (137 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли в систему при -78°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl при комнатной температуре. Смесь экстрагировали ЭА (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, выход: 85,6%) в виде желтого масла. МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-2-бутокси-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (TLR-281).

К перемешиваемому раствору продукта стадии В (190 мг, 0,25 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH (4 мл) добавляли CF<sub>3</sub>COOH (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в CF<sub>3</sub>COOH (4 мл). И смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход: 34,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (br,s, 1H), 8,10 -7,98 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,14 (d, J=11,6 Гц, 2H), 2,97-2,72 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,60 (m, 2H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,08-0,83 (m, 6H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В133: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору пентан-2-ола (5,4 г, 64,35 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли порциями NaN (2,4 г, 61,35 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (10 г, 20,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C, после добавления смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением указанного в заголовке продукта (10,54 г, 95,25%) в виде желтого масла. МС: m/e 540 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), n-бутиллитий (0,35 мл, 0,56 ммоль) добавляли по каплям при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (137 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раство-

ром хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (187 мг, 71,21%) в виде желтого масла. МС: m/e 709 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (187 мг, 0,13 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (68 мг, 57,04%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,71 (br,s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,53 (d, J=12,1 Гц, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,82-2,65 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (d, J=11,5 Гц, 2H), 1,78-1,58 (m, 3H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,45-1,27 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В134: 7-((6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (5 мл), добавляли по каплям n-BuLi (0,35 мл, 0,56 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (145 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (156 мг, 58,25%) в виде желтого масла. МС: m/e 723 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (156 мг, 0,21 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (62 мг, 61,53%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,28 (br,s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,45 (d, J=12,5 Гц, 2H), 3,03 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 1H), 1,80 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 476 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В135: N2-бутил-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N2-бутил-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (160 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли по каплям n-BuLi (1,6М, 0,47 мл, 0,76 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение часа в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (111,6 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водн. NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 10: 1) с получением целевого соединения (102 мг, 49%) в виде коричневого масла. МС: m/e 694 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: N2-бутил-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии А (102 мг, 0,147 ммоль) в Et<sub>3</sub>SiH/ТФУ (2 мл/5 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (32 мг, 72,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,84 (br,s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,49 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,17 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,77(s, 3H), 2,73 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 438 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В136: 7-((6-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В136 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со

способом, описанным для соединения В8.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (d,  $J=14,9$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,44 (d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 4,28-3,99 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H), 0,94 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  383 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В137: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1 г, 2,05 ммоль) в NMP (10 мл), добавляли пентан-2-амин (1 г, 11,5 ммоль) и DIEA (400 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 220°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (250 мг, 22,7%) в виде белого твердого вещества. МС:  $m/e$  539 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)метанол.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (110 мг, 0,2 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М в гексане, 0,56 ммоль, 0,35 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (90 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали ЭА (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (80 мг, 55,6%). МС:  $m/e$  722 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)метанола (80 мг, 0,11 ммоль) в ТФУ (3 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (20 мг, 38,8%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,40 (br,s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,47 (br,s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,42 (d,  $J=11,5$  Гц, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,91-2,75 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,96 (s, 1H), 1,80 (d,  $J=12,1$  Гц, 2H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,46-1,33 (m, 5H), 1,10 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,85 (t,  $J=6,8$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  466 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В138: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)метанол.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N $^4$ ,N $^4$ -бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М в гексане, 0,93 ммоль, 0,58 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (162 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (100 мг, 0,38%). МС:  $m/e$  708 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3-метилфенил)метанола (100 мг, 0,14 ммоль) в ТФУ (3 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (70 мг, 88%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,60 (br,s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,81 (br,s, 2H), 7,51 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,48 (d,  $J=10,6$  Гц, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,75 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (d,  $J=10,3$  Гц, 2H), 1,71 (d,  $J=10,7$  Гц, 2H), 1,51 (s, 1H), 1,43-1,17 (m, 3H), 1,10 (d,  $J=5,5$  Гц, 3H), 0,85 (s, 3H) м.д. МС:  $m/e$  452 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В139: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1 г, 2,05 ммоль) в NMP (5 мл), добавляли пропан-1-амин (1 г, 12,8 ммоль) и DIEA (1 г, 7,8 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 230°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (700 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 511 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пропиламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,59 ммоль, 0,37 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор продукта стадии А (180 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 41,8%). МС: m/e 738 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор продукта стадии В (120 мг, 0,163 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (35 мг, 56,4%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (br,s, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,78 (br,s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,44-7,41(m, 1H), 6,59 (br,s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,27-3,08 (m, 8H), 3,13 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,61-1,43 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 382 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В140: 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору гексан-3-ола (314 мг, 3,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (60%, 164 мг, 4,1 ммоль) при 0 градусах. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1000 мг, 2,05 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:10) получали указанный в заголовке продукт (450 мг) в виде желтого масла. МС: m/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (250 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (4 мл), по каплям добавляли раствор n-BuLi (1,6M, 0,69 мл, 1,1 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (207 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (300 мг, неочищенное желтое масло). МС: m/e 781 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (250 мг, неочищенный) в ТФУ (4 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (12,5 мг, 15% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (br,s, 2H), 8,13-8,04 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,88 (br,s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,20 (br,s, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,62-1,53 (m, 4H),

1,37-1,24 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В141: 2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 2-бутил-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,5 г, 1,22 ммоль), бутилбороновой кислоты (0,37 г, 3,63 ммоль), гидроксида натрия (0,098 г, 2,45 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,14 г, 0,12 ммоль) в диоксане (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение ночи. После завершения смесь разбавляли ЭА (30 мл), а затем промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией при ЭА в ПЭ от 0 до 15% с получением продукта (0,16 г, 30%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 432 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-бутил-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,22 г, 0,51 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 0,48 мл, 0,77 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. По каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (230 мг, 0,75 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры естественным образом, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор гасили H<sub>2</sub>O (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (15 мл × 2). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (10 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде красного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/e 737 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии В (неочищенный), ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФУ. Остаток разбавляли ЭА (20 мл), а затем промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (насыщ., 15 мл) дважды. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ и затем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (105 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (br,s, 2H), 8,22 (br,s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,22 (br,s, 8H), 2,60 (t, J=8 Гц, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 2H), 0,89 (t, J=8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 381 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В142: N-(1-(5-((4-амино-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)-2-(диметиламино)ацетамид.

Смесь 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (60 мг, 0,146 ммоль), диметилглицина (19 мг, 1,77 ммоль) и DIPEA (38 мг, 0,292 ммоль) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем реакцию смесь гасили H<sub>2</sub>O, экстрагировали с ДХМ (10 мл × 3) объединенные слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (5 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10-7,89 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,29 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,08 (d, J=11,9 Гц, 2H), 1,83-1,60 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В143: 2-(гептан-4-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору гептан-4-ола (174 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (60%, 80 мг, 2,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (487 мг, 1,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:10) получали указанный в заголовке продукт (400 мг, 67%) в виде желтого масла. МС: m/e 568 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли по каплям раствор n-BuLi (1,6М, 0,55 мл, 0,88 ммоль), поддерживая температуру от -75 до приблизительно -65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (161 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной

температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл\*3), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (240 мг, неочищенное желтое масло). МС:  $m/e$  795 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-(гептан-4-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии В (240 мг, неочищенный) в ТФУ (2 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (4 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (8,2 мг, 6% для двух стадий). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,67 (br,s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,97 (br,s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,25-3,0 (m, 8H), 2,23 (s, 3H), 1,59-1,50 (m, 4H), 1,43-1,25 (m, 4H), 0,86 (t,  $J=8,0$ , 6H) м.д. МС:  $m/e$  439 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В144: 7-((6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (500 мг, 3,21 ммоль), трет-бутил (пиперидин-4-илметил)карбамата (792 мг, 3,70 ммоль) и DIEA (829 мг, 6,43 ммоль) в ДМА (15 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи. После завершения смесь выливали в воду и затем дважды экстрагировали ЭА (20 мл). Органические слои промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией при ЭА в ПЭ от 20 до 50% с получением продукта (950 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. МС:  $m/e$  334 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-бутокси-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,2 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в атмосфере  $\text{N}_2$  по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М, 0,60 мл, 0,96 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (190 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям при -78°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры естественным образом, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (15 мл\*2). Органическую фазу промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтого полутвердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС:  $m/e$  781 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (неочищенный), ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФУ. Остаток разбавляли ЭА (20 мл), а затем промывали водн.  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ., 15 мл) дважды. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, а затем препаративной ВЭЖХ, получая продукт (62,23 мг). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,72 (s, 3H), 7,63-7,42 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,21 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,47-1,26 (m, 4H), 0,93 (t,  $J=8$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  425 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В145: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор (S)-2-(вторбутоксии)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (280 мг, 0,73 ммоль), диметилглицина (91 мг, 0,88 ммоль), NATU (416 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (188 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  = 30%) с получением продукта (115 мг, 34%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,90-4,87 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,59 (br,s, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,36 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,24 (d,  $J=8,0$  Гц, 3H), 0,90 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  482 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В146: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)ме-

тил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор (S)-2-(вторбутоксн)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (400 мг, 1,0 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (227 мг, 1,2 ммоль), NATU (570 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (258 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии (500 мг, 87%). МС: m/e 568 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксн)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К раствору трет-бутил (S)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксн)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (500 мг, 0,9 ммоль) в ЭА (8 мл), HCl/ЭА (2M, 3 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ:  $\text{NH}_3$ -MeOH=35%) с получением чистого продукта (160 мг, 39%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 2H), 3,00-2,95 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,23 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,89 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В147: (S)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: (S)-7-бром-N4,N4-бис(4-метоксибензил)-1H-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (800 мг, 1,65 ммоль) в NMP (5 мл), добавляли (S)-пентан-2-амин (1 г, 8,1 ммоль) и DIEA (1 г, 8 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 230°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (485 мг, 54,6%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 539 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (210 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M в гексане, 0,56 ммоль, 0,35 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (179 мг, 0,58 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 42,8%). МС: m/e 722 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (120 мг, 0,166 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, с получением продукта (5 мг, 6,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (br,s, 1H), 3,28-3,23 (m, 4H), 2,64 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,24-2,03 (m, 8H), 1,75 (d, J=12,3 Гц, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H), 1,43-1,19 (m, 6H), 1,10 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,87 (t, J=7,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 486 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В148: (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (180 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M в гексане, 0,75 ммоль, 0,48 мл). После перемешивания в течение

ние 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (153 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (110 мг, 46,1%). МС: m/e 766 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (110 мг, 0,14 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (40 мг, 67,8%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (br,s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,19 (br,s, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,43-1,21 (m, 3H), 1,09 (d, J=5,9 Гц, 3H), 0,86 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В149: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (80 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (5 мл), добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (60 мг, 0,316 ммоль), НАТУ (116 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (51 мг, 0,395 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (60 мг, 51,7%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 581 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 4M HCl в ЭА (10 мл) трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (60 мг, 0,1 ммоль) был добавлен. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (30 мг, 62,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (br,s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,78 (br,s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,34 (br,s, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,47-1,21 (m, 3H), 1,10 (d, J=5,7 Гц, 3H), 0,86 (t, J=6,7 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В150: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (1 г, 1,87 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 3,74 ммоль, 2,3 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (854 мг, 2,8 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (750 мг, 53,5%). МС: m/e 766 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор продукта стадии А (750 мг, 0,98 ммоль) в ТФУ (6 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (10 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, по-

лучая продукт (240 мг, 60%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,46 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 2,90 (br,s, 4H), 2,81 (br,s, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,61-1,42 (m, 1H), 1,40-1,22 (m, 3H), 1,10 (d,  $J=6,3$  Гц, 3H), 0,87 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  410 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В151: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (60 мг, 0,147 ммоль) в ДМФА (5 мл), добавляли диметилглицин (30 мг, 0,291 ммоль), НАТУ (70 мг, 0,183 ммоль) и DIPEA (80 мг, 0,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (11 мг, 15,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,46 (br,s, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,99 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,93 (s, 2H), 2,27 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,43-1,25 (m, 3H), 1,09 (d,  $J=6,4$  Гц, 3H), 0,86 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  495 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В152: (R)-2-(вторбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Стадия А: (R)-7-бром-2-(вторбутоксид)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

$\text{NaN}$  (656 мг, 16,4 ммоль) добавляли к раствору (R)-бутан-2-ола (1,2 г, 16,4 ммоль) в ТГФ (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (2г, 4,1 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=15%), с получением продукта (2 г, 95%). МС:  $m/e$  526 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((R)-вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксид)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

К охлажденному раствору (R)-7-бром-2-(вторбутоксид)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1,1 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (35 мл) при -78°C (продували  $\text{N}_2$ ), по каплям добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М, 2 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (769 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=50%) с получением чистого продукта (430 мг, 27%). МС:  $m/e$  753 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: (R)-2-(вторбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((R)-вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксид)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (430 мг, 0,57 ммоль) в триэтилсилане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (4 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, который растворяли в ЭА (10 мл) и промывали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ: $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$  = 7:1) с получением продукта (100 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,95-2,74 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,24 (d,  $J=8,0$  Гц, 3H), 0,90 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  397 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В153: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор (R)-2-(вторбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (40 мг, 0,10 ммоль), диметилглицина (12 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ: $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$  = 7:1) с получением продукта (12 мг, 25%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (br,s, 6H), 3,06-2,92 (m, 4H), 2,42 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,65-1,59 (m, 2H), 1,24 (d,  $J=4,0$  Гц, 3H), 0,90 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  482 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В154: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (375 мг, 0,90 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (207 мг, 1,1 ммоль), НАТУ (513 мг, 1,4 ммоль) и ДІЕА (232 мг, 1,8 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии (120 мг, 23%). МС: m/e 582 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Раствор трет-бутил (S)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (120 мг, 0,2 ммоль) в ЭА (5 мл) добавляли с HCl/ЭА (2M, 2 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>MeOH = 7:1) с получением чистого продукта (25 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,87 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В155: 1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор 2-(вторбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (30 мг, 0,08 ммоль), диметилглицина (10 мг, 0,09 ммоль), НАТУ (46 мг, 0,12 ммоль) и ДІЕА (21 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>·MeOH = 8:1) с получением продукта (16 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,63-3,57 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,02-2,92 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,89 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В156: 1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор 2-(вторбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (30 мг, 0,08 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (17 мг, 0,09 ммоль), НАТУ (46 мг, 0,12 ммоль) и ДІЕА (21 мг, 0,16 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии (40 мг, неочищенный). МС: m/e 568 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Раствор трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (40 мг, неочищенный) в ЭА (2 мл) добавляли с HCl/ЭА (2M, 1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (ДХМ:NH<sub>3</sub>MeOH = 8:1) с получением чистого продукта (15 мг, 47%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,73 (br,s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14-7,02 (m, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,05-2,99 (m, 4H), 2,57 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,62-1,59 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,90 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В157: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-3-ол.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (2000 мг,

4,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор *n*-BuLi (1,6М, 3,84 мл, 6,15 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли суспензию трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1500 мг, 4,9 ммоль) в ТГФ (15 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (50 мл×3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (1,9 г, желтое масло). МС: *m/e* 715 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-хлор-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин.

К смеси продукта стадии А (1500 мг, 2,1 ммоль) в ТФУ (5 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде соли ТФУ (700 мг, неочищенный).

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

ди-трет-Бутилдикарбонат (510 мг, 1,42 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение 15 мин к смеси 2-хлор-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (993 мг, 4,97 ммоль), триэтиламина (573 мг, 5,68 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (ДМАП, 17 мг) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) при 0°C. Через 20 мин после завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным NaCl, сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением продукта (540 мг, 68%).

Стадия D: трет-бутил 4-(5-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((3-((трет-бутилдиметилсил)ил)окси)гексил)окси)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 1-((трет-бутилдиметилсил)ил)пентан-2-ола (50 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaN (60%, 20 мг, 0,35 ммоль) при 0 градусов. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли трет-бутил 4-(5-((4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (120 мг, 0,23 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:10) получали продукт (35 мг, 22%). МС: *m/e* 741 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-3-ол.

ТФУ (0,5 мл) добавляли к смеси продукта стадии D в ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (5,2 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,68 (br,s, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,07 (br,s, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,21 (br,s, 8H), 2,21 (s, 3H), 1,47-1,26 (m, 4H), 0,89 (br,s, 3H) м.д. МС: *m/e* 427 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В158: (S)-2-(вторбутокс)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (S)-7-бром-2-(вторбутокс)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин.

NaN (984 мг, 24,6 ммоль) добавляли к раствору (S)-бутан-2-ола (1,8 г, 24,6 ммоль) в ТГФ (30 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (3 г, 6,2 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combi-flash (ПЭ:ЭА=15%), с получением продукта (3,1 г, 96%). МС: *m/e* 526 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-((бис(4-метоксибензил)амино)-2-((S)-вторбутокс)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору (S)-7-бром-2-(вторбутокс)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (3 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (35 мл) при -78°C (продували N<sub>2</sub>), по каплям добавляли *n*-BuLi (1,6М, 5,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (2,1 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Ор-

ганический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=40%), с получением чистого продукта (2,7 г, 63%). МС: m/e 753 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-2-(вторбутокс)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксibenзил)амино)-2-((S)-вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,7 г, 3,6 ммоль) в триэтилсилане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Растворитель выпаривали, добавляли 5 мл ТФУ и раствор нагревали при 80°C в течение 9 ч. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10% MeOH). Объединенные органические слои сушили, концентрировали, суспендировали в ДХМ (20 мл), фильтровали и сушили с получением продукта (700 мг, 50%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,02-2,98 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,24 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0,90 (d, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 397 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В159: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (R)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор (R)-2-(вторбутокс)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,1 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (23 мг, 0,12 ммоль), НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии (140 мг, неочищенный). МС: m/e 568 (M+1).

Стадия В: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Раствор трет-бутил (R)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(вторбутокс)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (50 мг, неочищенный) в ЭА (5 мл) добавляли с HCl/ЭА (2M, 1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ЭА (10 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (ДХМ: $\text{NH}_3\text{MeOH}$  = 7:1) с получением чистого продукта (18 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,74 (br,s, 2H), 8,16 (br,s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,93-4,72 (m, 1H), 4,08 (br,s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,07-3,01 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,24 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0,90 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В160: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (R)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (70 мг, 0,17 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (39 мг, 0,20 ммоль), НАТУ (97 мг, 0,26 ммоль) и DIEA (44 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали солевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии (70 мг, 70%). МС: m/e 582 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Раствор трет-бутил (R)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (70 мг, 0,14 ммоль) в ЭА (3 мл) добавляли с HCl/ЭА (2M, 1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (ДХМ: $\text{NH}_3\text{MeOH}$  = 7:1) с получением чистого продукта (28 мг, 48%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,02-4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,99-2,95 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,24 (d, J=4,0 Гц, 3H), 0,87 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В161: 2-бутокс-7-((5-метил-6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)ме-

тил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до минус 78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6М в гексане, 0,95 ммоль, 0,59 мл). После перемешивания в течение 50 мин, медленно добавляли раствор трет-бутил (1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (214 мг, 0,57 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 43,9%). МС: m/e 781 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил (1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (130 мг, 0,167 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (30 мг, 42,9%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,13 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,20 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,28 (s, 2H), 2,67 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,45-2,98 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,87 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В162: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору пентан-3-ола (500 мг, 5,68 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaN (230 мг, 5,70 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. По каплям добавляли раствор 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (410 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ. После завершения добавления полученную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Смесь гасили 10 мл водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА (10 мл×3). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл×3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, очищали колоночной хроматографией с элюированием ПЭ/ЭА (10:1 приблизительно 5:1) с получением указанного в заголовке продукта (360 мг, выход: 78%) в виде светло-желтого масла. МС: m/e 462 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (350 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C добавляли по каплям с помощью шприца раствор n-BuLi (1,6М, 0,83 мл, 1,33 ммоль) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин. Раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (280 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли шприцем по каплям при -78°C. Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 0,5 часа, давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили 10 мл водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали ЭА (10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, очищали колоночной хроматографией с элюированием ПЭ/ЭА (3: 1) с получением указанного в заголовке продукта (360 мг, выход: 57%) в виде светло-коричневого масла. МС: m/e 767 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (360 мг, 0,47 ммоль), ТФУ (10 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (5 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч и смесь концентрировали в высоком вакууме. К полученному остатку добавляли 20 мл ТФУ и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали и полученный остаток обрабатывали 10 мл водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали смешанным растворителем (ДХМ/MeOH = 3:1, 10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, очищали колоночной хроматографией с элюированием смесью ДХМ/MeOH-NH<sub>3</sub> (20: 1, 2 моль/л NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением 185 мг неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH-NH<sub>3</sub>, 20:1 приблизительно 10:1, 7 моль/л NH<sub>3</sub> в MeOH), полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (25 мг, выход: 13%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,14-3,04 (m, 4H), 3,04-2,96 (m, 4H), 2,24 (s, 3H),

1,75-1,60 (m, 4H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 6H). МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В163: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

NaH (320 мг, 8 ммоль) добавляли к раствору гексан-3-ола (816 мг, 8 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1 г, 2 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=20%), с получением продукта (810 мг, 74%). МС: m/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К охлажденному раствору 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (400 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C, продутому N<sub>2</sub>, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M, 0,6 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, добавляли 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид (197 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=40%), с получением чистого продукта (240 мг, 46%). МС: m/e 723 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (240 мг, 0,33 ммоль) в триэтилсилане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10% MeOH). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1, 2M NH<sub>3</sub>:MeOH) с получением продукта (48 мг, 31%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,48 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,82-2,76 (m, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,70-1,62 (m, 6H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,94-0,89 (m, 6H) м.д. МС: m/e 466 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В164: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

NaH (320 мг, 8 ммоль) добавляли к раствору гексан-3-ола (816 мг, 8 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1 г, 2 ммоль) и полученную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Раствор охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=20%), с получением продукта (810 мг, 74%). МС: m/e 554 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К охлажденному раствору 7-бром-2-(гексан-3-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (400 мг, 0,72 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C, продутому N<sub>2</sub>, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M, 0,6 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, добавляли 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотиновый альдегид (208 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=40%), с получением чистого продукта (320 мг, 60%). МС: m/e 737 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (320 мг, 0,43 ммоль) в три-

этилсилане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10% MeOH). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1, 2M NH<sub>3</sub>-MeOH) с получением продукта (55 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,36 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,75 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 1,80 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,68-1,61 (m, 5H), 1,37-1,28 (m, 4H), 0,93-0,87 (m, 6H) м.д. МС: m/e 466 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В165: 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Стадия А: гексан-1,3-диол.

К перемешиваемой суспензии литий аллюмогидрида (0,76 г, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор метил 3-гидроксигексаноата (1,46 г, 10 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (0,76 мл), водным NaOH (15%, 0,76 мл), затем H<sub>2</sub>O (2,28 мл), затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 2:1 до приблизительно 1:1) с получением целевого соединения (634 мг, 53,7%) в виде бесцветного масла.

Стадия В: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ол.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (634 мг, 5,37 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) добавляли имидазол (730 мг, 10,74 ммоль), затем по каплям добавляли раствор TBS-Cl (730 мг, 4,83 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=1:1) с получением целевого соединения (1,1 г, 88,2%) в виде бесцветного масла.

Стадия С: 7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии В (464 мг, 2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (60%, 80 мг). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (488 мг, 1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали H<sub>2</sub>O (20 мл), экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с получением целевого соединения (530 мг, 77,5%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 684 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии С (530 мг, 0,78 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 0,97 мл) при -78°C. После перемешивания в течение получаса, по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (283 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре -78°C. Затем смесь перемешивали 2 ч. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 10:1 до приблизительно 2:1) с получением целевого соединения (420 мг, 59,3%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 911 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Смесь продукта стадии D (420 мг, 0,46 ммоль) в ТФУ/Et<sub>3</sub>SiH (5 мл/3 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,12-4,99 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,94-2,76 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,41-1,20 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 441 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В166: 7-((5-метил-6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил (1-(4-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-метилфенил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6М в гексане, 0,95 ммоль, 0,59 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил (1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (211 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный рас-

твор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 44,3%). МС: m/e 794 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((5-метил-6-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор продукта стадии А (130 мг, 0,163 ммоль) в ТФУ (5 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (60 мг, 84,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81-3,77 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 2,66 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d, J=11,2 Гц, 2H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 5H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,86 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 438(M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В167: 2-(циклогексилокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В167 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11-8,00 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,81 (s, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,71 (s, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,51-1,13 (m, 6H) м.д. МС: m/e 423 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В168: 7-((6-((1S, 4S)-2,5-дизабцикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин

Соединение В168 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,28 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,22 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,61 (d, J=8,1 Гц, 1H), 3,52 (s, 1H), 3,06 (t, J=10,1 Гц, 2H), 2,82 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 3H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,23 (s, 1H), 0,93 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 409 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В169: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Диметилглицин (21 мг, 0,21 ммоль) растворяли в 3 мл ДМФА с последующим добавлением НАТУ (143 мг, 0,38 ммоль) и DIEA (53 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (80 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 4 ч реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (15 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,65-3,56 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,99-2,82 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,41-1,19 (m, 2H), 0,86 (t, J=6,7 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 510 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В170: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диэтиламино)этан-1-он.

К смеси 2-бутоксид-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (80 мг, 0,2 ммоль), гидрохлорид диэтилглицина (33 мг, 0,2 ммоль) и DIEA (52 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли НАТУ (76 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:(7M NH<sub>3</sub> в MeOH) = 15:1) с получением целевого соединения (22 мг, 21%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,28 (t, J=6,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82-3,60 (m, 4H), 3,17-2,90 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 6H), 0,98 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 510 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В171: 4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N,N-дипропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

Стадия А: метил-4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксилат.

К раствору 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (2,23 г, 5 ммоль) и ТЭА (1,01 г, 10 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (365 мг, 0,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в атмосфере CO (10 бар (1 МПа)) в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (60 мл × 4). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали комбинированной флэш-памятью с получением целевого соединения (1,2 г, 55%). <sup>1</sup>H NMR (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (c, 1H), 7,64 (c, 1H), 7,35 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,22 (d, J=6,4 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,0 Гц, 4H), 5,71 (c, 2H), 4,94 (c, 2H), 4,03 (d, J=1,6 Гц, 3H), 3,80 (c, 6h) м.д. МС: m/e 434

(M+H)<sup>+</sup>.

Стадия В: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоновая кислота.

К раствору продукта стадии А (1,2 г, 2,77 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли раствор 2н. раствора NaOH (8,3 мл, 11,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. MeOH удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, подкисляли 2н. HCl до pH 4. Суспензию фильтровали, промывали водой, сушили с получением целевого соединения (1,1 г, 95%). МС: m/e 420 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-N,N-дипропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

К смеси продукта стадии В (418 мг, 1 ммоль), дипропиламина (101 мг, 1 ммоль) и DIEA (258 мг, 2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NATU (380 мг, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (400 мг, 80%). МС: m/e 503 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(дипропилкарбамоил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии С (200 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,36 мл, 0,59 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли смесь трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (131 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/1) с получением целевого соединения (130 мг, неочищенное). МС: m/e 808 (M+1).

Стадия E: 4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N,N-дипропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

К смеси продукта стадии D (130 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (40 мг, 19% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,32 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,27-3,15 (m, 8H), 3,05 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,6 Гц, 3H), 0,61 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 452 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В172: 2-(циклопентилокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В172 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 2,93 (s, 4H), 2,85 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,90 (s, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,58 (s, 2H) м.д. МС: m/e 409,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В173: (S)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6М в гексане, 0,96 ммоль, 0,58 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (162 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, 57,3%). МС: m/e 708,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (150 мг, 0,21 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (12 мг, 12,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ

8,04 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,62 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,21 (s, 7H), 2,16 (s, 3H), 1,81 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,52 -1,21 (m, 6H), 1,10 (d, J=5,7 Гц, 3H), 0,87 (t, J=6,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 453,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В174: 2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору 1-метоксипропан-2-ола (135 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ добавляли гидрид натрия (115 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К смеси добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (486 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H<sub>2</sub>O. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (260 мг, 48%). МС: m/e 544 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (150 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,67 ммоль, 0,42 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (126 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 62,8%). МС: m/e 769 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор продукта стадии В (130 мг, 0,169 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (2,6 мг, 3,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,10 (d, J=4,0 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,54-3,40 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,93 (s, 4H), 2,85 (s, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,23 (d, J=5,9 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 413 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В175: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (100 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (25 мг, 0,243 ммоль), HATU (141 мг, 0,36 ммоль) и DIEA (96 мг, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (86 мг, 63,5%). МС: m/e 581,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (84 мг, 0,144 ммоль) в HCl (4M ЭА, 10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (15 мг, 21,5%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,96 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,52-1,39 (m, 4H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 481,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В176: 1-(4-(5-((4-амино-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Смесь 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ола (20 мг, 0,045 ммоль), диметилглицина (4,7 мг, 0,045 ммоль), HATU (20 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (12 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение ночи. Реакционную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (12 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (br, s, 1H), 8,17-8,00 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,11-5,00 (m, 1H), 4,31 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 4H), 3,10-3,00 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,88-1,69 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,43-1,21 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 526 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В177: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)этан-1-он.

Стадия А: N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2-гидроксиэтил)глицин.

Раствор NaOH (1н., 0,84 мл) добавляли к раствору (2-гидроксиэтил)глицина (100 мг, 0,84 ммоль) и Вос<sub>2</sub>O (201 мг, 0,92 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор подкисляли раствором лимонной кислоты со значением pH 3 и дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (220 мг, неочищенный). МС: m/e 164 (N-56)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил(2-гидроксиэтил)карбамат.

Раствор (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (80 мг, 0,20 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-(2-гидроксиэтил)глицина (100 мг, 0,24 ммоль), HATU (114 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ:(7М NH<sub>3</sub>-MeOH) = 11: 1) с получением продукта (30 мг, 25%). МС: m/e 612 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)этан-1-он.

HCl/диоксан (4М, 2 мл) добавляли к раствору продукта стадии В (30 мг, 0,05 ммоль) в ЭА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ЭА (5 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистого продукта (10 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,10-5,03 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,19 (t, J=8,0 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,72-1,56 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 0,94 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 512 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В178: (R)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Соединение В137 разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ на два энантиомерных стереоизомера, соединение В147 (первый пик) и соединение В178 (второй пик). Условия хирального разделения показаны ниже.

Колонка	CHIRALPAK AD-H
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	0,4 мл
Подвижная фаза	Гекс(2мм NH <sub>3</sub> -MeOH):EtOH=93:7
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °C
Раствор образца	38,6 мг/мл в EtOH
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Соединение В178: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,28 (s, 4H), 2,63 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,15 (s, 9H), 1,74 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,44-1,16 (m, 6H), 1,10 (d, J=5,7 Гц, 3H), 0,86 (d, J=6,5 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 466 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В179: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору (S)-2-бутоксид-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (40 мг, 0,01 ммоль), диметилглицина (10 мг, 0,01 ммоль)

и НАТУ (38 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (0,1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (4 мл) и экстрагировали ЭА (5 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход: 57,5%), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,56-3,34 (m, 2H), 3,33-3,07 (m, 2H), 2,95-2,63 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,08 (s, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 3H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В180: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-пентилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (Е)-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пент-1-ен-1-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (0,5 г, 1,22 ммоль), (Е)-пент-1-ен-1-илбороновой кислоты (0,21 г, 1,84 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мг, 0,062 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,26 г, 2,45 ммоль) в диоксане (15 мл) и Н<sub>2</sub>O (4 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 7 ч. Смесь разбавляли ЭА (20 мл), а затем промывали солевым раствором (10 мл × 2). Органический слой сушили и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией при ЭА в ПЭ от 0 до 20% с получением продукта (0,5 г, 92%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 444 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (Е)-4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пент-1-ен-1-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (Е)-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пент-1-ен-1-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (300 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (15 мл), добавляли n-BuLi (1,6М, 1,1 мл, 1,76 ммоль) в атмосфере азота при -78°C и затем перемешивали в течение 0,5 ч. Раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (338 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли при -78°C и затем естественно нагревали до комнатной температуры. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор гасили Н<sub>2</sub>O (2 мл), а затем концентрировали. Остаток разбавляли ЭА (30 мл), а затем промывали солевым раствором (10 мл × 2). Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией при MeOH в ДХМ от 0 до 10% с получением продукта (0,5 г, неочищенный) в виде светло-желтой смолы, которую применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/e 749 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-пентилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь продукта стадии В (0,5 г, неочищенный) и Pd/C (0,05 г) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 7 ч. После завершения смесь фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (неочищенного) в виде масла не совсем белого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: m/e 751 (M+1).

Стадия D: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-пентилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии С (неочищенного) в ТФУ (6 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 95°C в течение ночи. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, а затем препаративной ВЭЖХ, получая продукт (7,68 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,25-3,16 (m, 8H), 2,58 (t, J=8 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 4H), 0,93-0,79 (m, 3H) м.д. МС: m/e 395 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В181: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (39 мг, 0,21 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением НАТУ (143 мг, 0,38 ммоль) и DIEA (53 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (80 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 4 ч реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением целевого соединения (60 мг, 47%). МС: m/e 596 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

трет-Бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (60 мг, 0,10 ммоль) растворяли в ДХМ (3

мл) с последующим добавлением ТФУ (0,5 мл). Через 4 ч органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (13 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,72-1,48 (m, 4H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,87 (t, J=6,3 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В182: 4-амино-N-бутил-N-метил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

Стадия А: 4-(бис(4-метоксибензил)амино)-N-бутил-N-метилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

К смеси 4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоновой кислоты (418 мг, 1 ммоль), N-метилбутан-1-амин (87 мг, 1 ммоль) и DIEA (258 мг, 2 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (380 мг, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (60 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (410 мг, 84%). МС: m/e 489 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(бутил(метил)карбамоил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии А (41 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор n-BuLi (0,79 мл, 1,27 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 1 ч по каплям добавляли смесь трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (285 мг, 0,93 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (60 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЭА/ПЭ = 1/1) с получением целевого соединения (150 мг, неочищенное). МС: m/e 794 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 4-амино-N-бутил-N-метил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-карбоксамид.

К смеси продукта стадии В (130 мг, неочищенный) в ТФУ (3 мл) добавляли Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и полученную смесь нагревали при 85°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (50 мг, 17% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,38 (d, J=12,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,75-7,41 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,41 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,28-3,16 (m, 8H), 3,13 (t, J=6,8 Гц, 1H), 2,94 (s, 1,6H), 2,82 (s, 1,4H), 2,20 (s, 3H), 1,60-1,41 (m, 2H), 1,36-1,25 (m, 1H), 1,15-1,02 (m, 1H), 0,94 (t, J=7,2 Гц, 1,4H), 0,94 (t, J=6,4 Гц, 1,6H) м.д. МС: m/e 438 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В183: 2-бутоксигидро-7-((5-этил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(3-бром-5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь метил-5-бром-6-хлорникотината (5 г, 20 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (5,58 г, 30 ммоль) и DIPEA (7,74 г, 60 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 40:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого продукта (7,32 г, 91,50%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 400 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-(метоксикарбонил)-3-винилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

4-(3-Бром-5-(метоксикарбонил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (7,32 г, 18,35 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (3,39 г, 22,02 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,68 г, 3,669 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,96 г, 36,69 ммоль) в диоксане (80 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Охлаждали до комнатной температуры и смесь экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 40:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (5,46 г, 85,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 348 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 6-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-5-винилникотиновая кислота.

Смесь продукта стадии В (5,46 г, 15,73 ммоль) и NaOH (3,15 г, 78,67 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь гасили раствором HCl, экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (4,98 г, 95,04%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 334 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 6-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-5-этилникотиновая кислота.

Смесь продукта стадии С (4,98 г, 14,9 ммоль) и Pd/C (500 мг, 10%) в MeOH (2 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = 20:1 приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (4,68 г, 93,41%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 336 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: трет-бутил 4-(3-этил-5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К смеси продукта стадии D (4,68 г, 13,97 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли литий алюмогидрида (1,06 г, 27,94 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили раствором NaOH, экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (3,88 г, 86,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 322 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: трет-бутил 4-(3-этил-5-формилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь продукта стадии E (3,88 г, 12,08 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (7,68 г, 18,13 ммоль) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (3,54 г, 91,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС: m/e 320 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия G: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-бутоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидокси)метил)-3-этилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 7-бром-2-бутоксид-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (150 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли н-бутиллитий (0,27 мл, 0,43 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор продукта стадии F (136 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого соединения (134 мг, 60,5%) в виде желтого масла. МС: m/e 778 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия H: 2-бутоксид-7-((5-этил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии G (134 мг, 0,17 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (32 мг, 45,25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,99 (br,s, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,61 (s,

1H), 7,33 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,22-3,15 (m, 8H), 2,58 (d, J=7,2 Гц, 2H), 1,74 -1,62 (m, 2H), 1,41 (dd, J=14,1, 7,0 Гц, 2H), 1,16 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (t, J=7,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 411 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В184: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(гептан-4-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия A: N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (3 г, 7,3 ммоль), гептан-4-амин (2,5 г, 22 ммоль) и DIEA (2,8 г, 22 ммоль) в NMP (9 мл) нагревали в запаянной пробирке при 230°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=15%), с получением продукта (1,9 г, 53%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 249 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К охлажденному раствору N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C, продукту N<sub>2</sub>, добавляли по каплям н-BuLi (1,6M, 0,65 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид (152 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: MeOH = 15%, 4M NH<sub>3</sub>·MeOH) с получением чистого продукта (170 мг, 57%) в виде желтого масла. МС: m/e 736 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия C: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(гептан-4-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (170 мг, 0,23 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали

под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10%  $\text{MeOH}$ ). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ: $\text{MeOH}$  = 10:1, 7М  $\text{NH}_3$ - $\text{MeOH}$ ) с получением продукта (35 мг, 32%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,43 (br,s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,93 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,64 (t,  $J=12,0$  Гц, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (d,  $J=8,0$  Гц, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 8H), 0,85 (d,  $J=4,0$  Гц, 6H) м.д. МС: m/e 480 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В185: (R)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Соединение В138 с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ разделяли на два энантиомерных стереоизомера, соединение В173 (первый пик) и соединение В185 (второй пик). Условия хирального разделения показаны ниже.

Колонка	CHIRALPAK AD-H
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	0,4 мл
Подвижная фаза	Гекс(2мм $\text{NH}_3$ - $\text{MeOH}$ ): $\text{EtOH}$ =93:7
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	38,6 мг/мл в $\text{EtOH}$
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-Gilson-HPLC

Соединение В185:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,62 (t,  $J=11,9$  Гц, 2H), 2,21 (s, 7H), 2,16 (s, 3H), 1,81 (d,  $J=11,8$  Гц, 2H), 1,53 -1,21 (m, 3H), 1,10 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H), 0,87 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 452,0 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В186: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

В атмосфере аргона добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М, 0,44 мл, 0,7 ммоль) к раствору 7-бром-2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,35 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 20 мин, затем добавляли 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид (104 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:1) получали целевой продукт (140 мг, 52%). МС: m/e 737 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

(4-(бис(4-Метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) с последующим добавлением  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, добавляли еще ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (27 мг, 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,97 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,49 (d,  $J=12,3$  Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,83-2,65 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,05 (d,  $J=11,2$  Гц, 2H), 1,72 (q,  $J=12,4$  Гц, 2H), 1,65-1,46 (m, 4H), 1,43-1,19 (m, 4H), 0,86 (t,  $J=7,3$  Гц, 6H) м.д. МС: m/e 481 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение В187: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору пентан-3-ола (4,3 г, 48,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли порциями  $\text{NaN}$  (3,9 г, 97,80 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. Затем раствор 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (10 г, 24,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при  $0^\circ\text{C}$ , после добавления смесь медленно нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение но-

чи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 5:1 до приблизительно 1:1) до целевого продукта (10,70 г, 94,9%) в виде желтого масла. МС: m/e 462 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метанол.

К раствору продукта стадии А (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (0,41 мл, 0,65 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (129 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого продукта (178 мг, 57,9%) в виде желтого масла. МС: m/e 709 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии В (178 мг, 0,25 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (34 мг, 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,50 (d, J=13,0 Гц, 2H), 3,36-3,25 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В188: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиперидин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он диметилглицин (18 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением НАТУ (122 мг, 0,32 ммоль) и DIEA (45 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиперидин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (70 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 4 ч реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc (10 мл \* 3), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (2 мг, 2,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,34 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,18-3,04 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,44-1,39 (m, 2H), 1,39-1,25 (m, 4H), 0,90 (t, J=7,3 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 524 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В189: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору пентан-3-ола (4,3 г, 48,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли порциями NaN (3,9 г, 97,80 ммоль) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (10 г, 24,45 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C, после добавления смесь медленно нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 5:1 до приблизительно 1:1) до целевого продукта (10,70 г, 94,9%) в виде желтого масла. МС: m/e 462 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метанол.

К раствору продукта стадии А (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (0,41 мл, 0,65 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем при -78°C по каплям добавляли раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (136 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого продукта (153 мг, 48,85%) в виде желтого масла. МС: m/e 723 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиперидин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии В (153 мг, 0,21 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (53 мг, 53,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,41 (d, J=12,5 Гц, 2H), 3,02 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,79 (d, J=12,1 Гц, 2H), 1,70-1,54 (m, 4H), 1,38 -1,27 (m,

2H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В190: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(гептан-4-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (3 г, 7,3 ммоль), гептан-4-амина (2,5 г, 22 ммоль) и DIEA (2,8 г, 22 ммоль) в NMP (9 мл) нагревали в запаянной пробирке при 230°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=15%), с получением продукта (1,9 г, 53%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 249 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К охлажденному раствору N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (300 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C, продукту N<sub>2</sub>, добавляли по каплям n-BuLi (1,6М, 1 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегид (240 мг, 0,92 ммоль) в ТГФ (3 мл). Полученную смесь постепенно перемешивали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ:MeOH = 10%, 4М NH<sub>3</sub>·MeOH) с получением чистого продукта (168 мг, 37%) в виде желтого масла. МС: m/e 750 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(гептан-4-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (168 мг, 0,23 ммоль) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10% MeOH). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1, 7М NH<sub>3</sub>·MeOH) с получением продукта (30 мг, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,27 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,67 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,45 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,75 (d, J=12,0 Гц, 3H), 1,37-1,17 (m, 10H), 0,79 (t, J=8,0 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 494 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В191: N2-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (1,1 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C, продукту N<sub>2</sub>, добавляли по каплям n-BuLi (1,6М, 4,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1 г, 3,4 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь постепенно перемешивали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: MeOH = 10%, 4М NH<sub>3</sub>·MeOH) с получением чистого продукта (1,1 г, 62%) в виде желтого масла. МС: m/e 794 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: N2-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,1 г, 1,4 ммоль) в триэтилсилане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (3 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (10% MeOH). Объединенные органические слои сушили, концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ:MeOH = 25%, 4М NH<sub>3</sub>·MeOH) с получением продукта (340 мг, 56%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,42 (br,s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 2,89 (d, J=8,0 Гц, 4H), 2,81 (d, J=8,0 Гц, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,43-1,35 (m, 4H), 1,31-1,23 (m, 4H), 0,85 (t, J=8,0 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 438 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В192: 2-(циклогексилметокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В192 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,02 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,16 (s, 8H), 2,20 (s, 3H), 1,71-1,68 (m, 5H), 1,26-1,14 (m, 4H), 1,06-0,99 (m, 2H) м.д. МС: m/e 437,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В193: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В193 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,10 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,77 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 2,93 (s, 4H), 2,85 (s, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,65 (m, 1H) м.д. МС: m/e 424,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В194: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В194 получали, применяя соответствующие исходные материалы, в соответствии со способом, описанным для соединения В8. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,07 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,92 (d, J=4,7 Гц, 4H), 2,83 (d, J=4,6 Гц, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,63 (d, J=12,4 Гц, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H) м.д. МС: m/e 439,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В195: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Раствор N2-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (100 мг, 0,2 ммоль), диметилглицина (23 мг, 0,2 ммоль), НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (ДХМ:(7M NH<sub>3</sub>·MeOH) = 9:1) с получением продукта (35 мг, 30%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,45 (br,s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,02-3,96 (m, 4H), 2,48 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,42-1,23 (m, 8H), 0,84 (t, J=8,0 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 523 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В196: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

Раствор N2-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (170 мг, 0,39 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (73 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (222 мг, 0,6 ммоль) и DIEA (100 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=40%), с получением продукта (220 мг, 92%). МС: m/e 609 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Раствор трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (220 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли с HCl/диоксаном (4M, 1 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали NaHCO<sub>3</sub> (5 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ТСХ (ДХМ:(NH<sub>3</sub>·MeOH) = 9:1) с получением чистого продукта (80 мг, 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (br,s, 2H), 7,45 (br,s, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,03-2,97 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,41-1,22 (m, 8H), 0,84 (t, J=8,0 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В197: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (2-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат диметилглицин (47 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением НАТУ (173 мг, 0,46 ммоль) и DIEA (65 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали 1 ч и затем добавляли 2-(гептан-4-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (100 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 4 ч реакционную смесь гасили водой, экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением целе-

вого соединения (100 мг, 71%). МС: m/e 610 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

трет-Бутил 2-(4-(5-((4-амино-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил(метил)карбамат (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) с последующим добавлением ТФУ (0,5 мл). Через 4 ч органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемых продуктов (3 мг, 3,6%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,95 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,42 (d, J=6,9 Гц, 2H), 3,03-2,92 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,64-1,44 (m, 4H), 1,39-1,15 (m, 4H), 0,81 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 510 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В198: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

В атмосфере аргона n-BuLi (1,6M, 0,44 мл, 0,7 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-2-(гептан-4-илокси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг, 0,35 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)альдегид (109 мг, 0,42 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ=1:1) получали целевые продукты (150 мг, 57%). МС: m/e 751 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

(4-(бис(4-Метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол (150 мг, 0,20 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>SiH (3 мл), перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, добавляли еще ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением желаемых продуктов (7 мг, 7%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,65 (dd, J=12,2, 10,5 Гц, 2H), 2,23-2,11 (m, 11H), 1,75 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,65-1,42 (m, 5H), 1,38-1,15 (m, 6H), 0,85-0,75 (m, 6H) м.д. МС: m/e 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В199: (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

К смеси (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (41 мг, 0,1 ммоль) и ТЭА (20 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-бромэтан-1-ол (13 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (50 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:(7M NH<sub>3</sub> в MeOH) = 15:1) с получением целевого соединения (5 мг, 11%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,73 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,16-3,08 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,63 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82-1,65 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,47-1,35 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,6 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 455 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В200: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

Смесь 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), диметилглицина (5 мг, 0,05 ммоль), НАТУ (22 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (20 мг, 82,8%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В201: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил 2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил(метил)карбамат.

Смесь 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амин (20 мг, 0,05 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (9 мг, 0,05 ммоль), НАТУ (22 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (19 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (10 мл) и промывали водой (5 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (24 мг, 84,7%). МС: m/e 582 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Смесь продукта стадии А (24 мг, 0,041 ммоль) в 1,4-диоксане соляной кислоты (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта (17 мг, 85,6%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,67-1,57 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В202: 2-(1-циклопропилбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(1-циклопропилбутоксид)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-циклопропилбутан-1-ола (64 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ добавляли гидрид натрия (45 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, к смеси добавляли трет-бутил 4-(5-((4-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоримидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (30 мг, 25,8%). МС: m/e 636,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-(1-циклопропилбутоксид)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (30 мг, 0,045 ммоль) в  $\text{HCl}/\text{ЭА}$  (4М, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток добавляли к  $\text{NaHCO}_3$  (1М, 20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (10 мг, 50,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,41 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,07 (s, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,76-1,59 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,04 (d, J=4,4 Гц, 1H), 0,86 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,52 (s, 1H), 0,43-0,23 (m, 3H) м.д. МС: m/e 437,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В203: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-3-ол.

Стадия А: 7-бром-2-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ола (3,1 г, 15,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли  $\text{NaNH}$  (60%, 0,536 г, 13,4 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин, добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (3,26 г, 6,68 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Реакционную смесь обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =20:1) с получением продукта (4,2 г, представляет собой смесь 7-бром-2-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и 7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин). МС: m/e 684 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (4,2 г, 6,15 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 7,7 мл, 12,3 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение получаса по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,24 г, 7,38 ммоль) в ТГФ (10 мл) при температуре -78°C. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (40 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на колонке (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = от 10:1 до приблизительно 2:1) с получением целевого соединения (3,08 г, 55%, представляет собой смесь трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((3-((трет-

бутилдиметилсилил(окси)гексил(окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата и трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-(трет-бутилдиметилсилил(окси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат). МС: m/e 911 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-3-ол.

Смесь продукта стадии В (4,5 г, 4,95 ммоль) в ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH (20 мл/10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeOH (20 мл), добавляли водный NaOH (2,0 М, 5 мл) и перемешивали в течение выходных. На ВЭЖХ с той же масс-спектрометрией было обнаружено 2 пика. После очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали целевой продукт (60 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,17-8,02 (m, 3H), 7,44 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,51 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,30 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 4H), 2,82-2,76 (m, 4H), 1,86-1,58 (m, 2H), 1,46-1,21 (m, 4H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 441 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В204: 7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

Раствор 6-хлор-5-метилникотинальдегида (1,6 г, 10,5 ммоль), трет-бутил метил(пиперидин-4-илметил)карбамата (2,4 г, 10,5 ммоль) и DIEA (2,7 г, 21 ммоль) в ДМСО (20 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Раствор охлаждали, добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=30%), с получением продукта (2,7 г, 75%). МС: m/e 348 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К охлажденному раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (1,8 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C, продутому N<sub>2</sub>, по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 7,3 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин, добавляли трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат (1,6 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=50%), с получением чистого продукта (1,7 г, 54%). МС: m/e 808 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор продукта стадии В (2,3 г, 2,9 ммоль) в триэтилсилане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Растворитель выпаривали под масляным насосом, чтобы получить остаток, к которому добавляли ЭА (30 мл) и подщелачивали раствором NaHCO<sub>3</sub> (20 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: MeOH = 25%, 4М NH<sub>3</sub>-MeOH) и препаративной ТСХ (ДХМ:7М NH<sub>3</sub>-MeOH = 10:1) с получением продукта (750 мг, 59%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,72 (d, J=4,0 Гц, 2H), 2,63 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,79-1,76 (m, 3H), 1,53-1,50 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 5H), 1,10 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0,86 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 452 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В205: 7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли n-BuLi (0,41 мл, 0,65 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (181 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением целевого продукта (241 мг, 68,67%). МС: m/e 810 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии А (241 мг, 0,30 ммоль) и триэтилсилана (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением ука-

занного в заголовке продукта (78 мг, 58%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,04 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,30 (d,  $J=12,5$  Гц, 4H), 2,61 (t,  $J=11,8$  Гц, 2H), 2,40 (d,  $J=6,6$  Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,75 (d,  $J=10,9$  Гц, 2H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,42-1,29 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 5H), 0,88 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  453 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В206: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: N,N-бис(4-метоксибензил)-2-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-гидроксипропил)(метил)карбамата (350 мг, 2 ммоль) в ТГФ добавляли гидрид натрия (160 мг, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (405 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 26%). МС:  $m/e$  463,0 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия В: трет-бутил (2-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (120 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли дитрет-бутилдикарбонат (110 мг, 0,52 ммоль) и 4-ДМАП (60 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (190 мг, 100%). МС:  $m/e$  563,0 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии В (190 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (1,6М в гексане, 0,68% ммоль, 0,43 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (154 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3).

Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (130 мг, 44%). МС:  $m/e$  867,9 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия D: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-((1-(метиламино)пропан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Раствор продукта стадии С (130 мг, 0,149 ммоль) в ТФУ (5 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (1,4 мг, 2,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,42-3,32 (m, 10H), 2,75 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,40 (d,  $J=6,2$  Гц, 3H), 1,29 (s, 2H) м.д. МС:  $m/e$  411,9 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В207: (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Соединение В151 с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ разделяли на два энантиомерных стереоизомера, соединение В207 (первый пик) и соединение В148 (второй пик). Условия хирального разделения показаны ниже.

Колонка	CHIRALPAK IF
Размер колонки	3 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	1,0 мл
Подвижная фаза	Гекс(2мМ NH <sub>3</sub> -MeOH): (EtOH:MeOH=3:2)=75:25
Скорость потока	30 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	50,6 мг/мл в MeOH:ДХМ=3:1
Оборудование для препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ)	Prep-HPLC-Gilson

Соединение В207: <sup>1</sup>Н ЯМР δ 8,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (d, J=8,5 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,80 (dd, J=13,4, 6,9 Гц, 1H), 2,89 (d, J=4,9 Гц, 4H), 2,81 (d, J=4,7 Гц, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,52 (d, J=7,6 Гц, 1H), 1,41-1,28 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,1 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 410,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В208: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (2 г, 5 ммоль) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл), добавляли пентан-3-амин (870 мг, 10 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (475 мг, 0,5 ммоль), X-Phos (476 мг, 0,1 ммоль) и t-BuONa (1,45 г, 15 ммоль). Реакционную смесь защищали N<sub>2</sub> и перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, получая продукт (1,5 г, 65,2%) в виде желтого масла. МС: m/e 460,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6М в гексане, 1,08 ммоль, 0,67 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (142 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (140 мг, 45,1%). МС: m/e 722,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанола (140 мг, 0,193 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (9 мг, 9,5%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,42 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,95 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,29 (d, J=12,6 Гц, 2H), 2,63 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,08 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,74 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,53-1,41 (m, 4H), 1,26-1,11 (m, 3H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 466,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В209: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (8 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6М в гексане, 1,08 ммоль, 0,67 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор 6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилникотинальдегида (160 мг,

0,65 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (140 мг, 45,1%). МС: m/e 708,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор (4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил) метанол (140 мг, 0,197 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (10 мг, 11,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,42 (br,s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 5,65 (d, J=8 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,62 (t, J=12 Гц, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (d, J=12 Гц, 2H), 1,51-1,43 (m, 6H), 0,83 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 452,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В210: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (1 г, 2,2 ммоль) в ТГФ (50 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 6,6 ммоль, 4,1 мл). После перемешивания в течение 50 мин медленно добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 г, 3,3 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (950 мг, 56,5%). МС: m/e 765,9 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (900 мг, 1,17 ммоль) в ТФУ (10 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (20 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (300 мг, 62,3%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,42 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,95 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,59-3,57 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,85-2,76 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,55-1,39 (m, 4H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 411,0(M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В211: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-3-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (60 мг, 0,147 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли диметилглицин (15 мг, 0,146 ммоль), НАТУ (92 мг, 0,24 ммоль) и DIEA (56 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (25 мг, 34,7%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,47 (br,s, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,96 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,59(s, 6H), 3,05-2,91 (m, 4H), 2,39 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,08 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,74 (d, J=11,8 Гц, 2H), 1,53-1,42 (m, 4H), 0,84 (t, J=7,4 Гц, 6H) м.д. МС: m/e 495,0 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В212: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(изобутиламино)этан-1-он.

Стадия А: N-(трет-бутоксикарбонил)-N-изобутилглицин.

Раствор NaOH (1н., 1,2 мл) добавляли к раствору изобутилглицина (100 мг, 0,60 ммоль) и Вос<sub>2</sub>O (261 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор подкисляли раствором лимонной кислоты со значением pH 3 и дважды экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно далее (160 мг, неочищенный). МС: m/e 175 (N-56)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (S)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(изобутил)карбамат.

Раствор (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (100 мг, 0,24 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-изобутилглицина (67 мг, 0,29 ммоль), НАТУ (137 мг, 0,36 ммоль) и DIEA (62 мг, 0,48 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл) и промывали соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на системе Combiflash (ДХМ: 4М  $\text{NH}_3$ ·MeOH = 20%) с получением продукта (100 мг, 66%). МС: m/e 624 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(изобутиламино)этан-1-он.

HCl/диоксан (4М, 2 мл) добавляли к раствору трет-бутил (S)-(2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(изобутил)карбамат (100 мг, 0,16 ммоль) в ЭА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в ЭА (10 мл) и промывали  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, чтобы получить неочищенный продукт, который дополнительно очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ: 4М  $\text{NH}_3$ ·MeOH = 10:1) с получением чистого продукта (30 мг, 36%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,98-4,93 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,34 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,87 (t, J=8,0 Гц, 9H) м.д. МС: m/e 524 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В213: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К раствору (S)-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (6,27 г, 13,63 ммоль) в ТГФ (60 мл), добавляли по каплям раствор n-BuLi (25 мл, 40 ммоль), поддерживая температуру от минус 75 до приблизительно минус 65°C. Через 0,5 ч добавляли по каплям смесь трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (5,67 г, 16,35 ммоль) в ТГФ (30 мл). Полученную смесь перемешивали при минус 70°C в течение 2 ч, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали EtOAc (100 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (8,3 г, неочищенное). МС: m/e 808 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К смеси продукта стадии А (8,3 г, неочищенный) в ТФУ (20 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (20 мл) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток разбавляли ЭА/ $\text{H}_2\text{O}$ , подщелачивали раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до значения pH 9, экстрагировали ЭА (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash (элюирование ДХМ: (7М  $\text{NH}_3$  в MeOH) = 20:1) с получением целевого соединения (1,06 г, 17% для двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (br,s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,4, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,71-2,52 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,84-1,70 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 2H), 1,41-1,19 (m, 5H), 1,10 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 452 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В214: (R)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Соединение В204 (700 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD, подвижная фаза: Геке (2 ММ  $\text{NH}_3$ ·MeOH): (EtOH: MeOH = 1:1) = 90:10) с получением двух энантиомерных стереоизомеров: соединение В213 (230 мг, первый пик) и соединение В214 (210 мг, второй пик). Условия препаративной СФХ представлены ниже.

Колонка	CHIRALPAK AD
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Иньекция	0,5 мл
Подвижная фаза	Гекс(2мМ NH <sub>3</sub> -MeOH):(EtOH:MeOH=1:1)=90:10
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	4,88 мг/мл в MeOH:EtOH=1:1
Оборудование для препаративной СФХ	Prep-HPLC-Gilson

Соединение В214: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,98 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,29 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,61 (t, J=12,0 Гц, 2H), 2,47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,76 (d, J=12,0 Гц, 2H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,35-1,23 (m, 5H), 1,10 (d, J=8,0 Гц, 3H), 0,86 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. MS: m/e 452 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В215: (S)-7-((6-(4-(изобутиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат.

В атмосфере аргона к раствору (S)-7-бром-N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (250 мг, 0,46 ммоль) добавляли n-BuLi (1,6M, 0,35 мл, 0,55 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 20 мин, затем добавляли трет-бутил (1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (162 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ по каплям и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:1) получали целевые продукты (150 мг, 41%), MS: m/e 781 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Продукт стадии А (150 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>SiH (3 мл). Смесь перемешивали при 80°С в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли еще ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали при 80°С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное масло растворяли в воде и экстрагировали ЭА, водный слой доводили до значения pH 12 водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме, получая неочищенный продукт (60 мг, 49%). MS: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (S)-7-((6-(4-(изобутиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Продукт стадии В (40 мг, 0,09 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) с последующим добавлением изобутиральдегида (6,8 мг, 0,09 ммоль) и уксусной кислоты (1 капля). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли NaBH<sub>4</sub> (4 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 2 ч смесь разбавляли ЭА и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (8 мг, 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,06-7,91 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,28 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,09-2,87 (m, 1H), 2,66 (t, J=11,5 Гц, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,36 (d, J=6,3 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,86 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,70-1,46 (m, 3H), 1,42-1,27 (m, 5H), 1,25 (d, J=6,2 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,2 Гц, 9H) м.д. MS: m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В216 и соединение В217: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-1-ол и (S)-1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-3-ол.

Стадия А: (S)-пентан-1,3-диол.

К перемешиваемой суспензии литий алюминогидрида (0,286 г, 7,58 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор метил (S)-3-гидроксипентаноата (0,5 г, 3,79 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре 0°С. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (0,286 мл), водным NaOH (15%, 0,286 мл), затем добавляли H<sub>2</sub>O (0,858 мл), EtOAc (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=2:1 при-

близительно 1:1) с получением целевого соединения (300 мг, 76,1%).

Стадия В: (S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-3-ол.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (300 мг, 2,88 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли имидазол (39 мг, 5,76 ммоль), затем раствор TBS-Cl (391 мг, 2,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) по каплям при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 1:1) с получением целевого соединения (460 мг, 73,3%).

Стадия С: (S)-7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и (S)-7-бром-2-((3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии В (460 мг, 2,11 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (0,168 г, 4,2 ммоль, 60%). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (686 мг, 1,4 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением целевого соединения (650 мг, 69,3%) в виде смеси. МС: m/e 670 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат и трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии С (650 мг, 0,97 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 1,2 мл, 1,94 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (353 мг, 1,16 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C. Затем смесь перемешивали 2 ч. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали EtOAc (40 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=от 5:1 до приблизительно 1:1) с получением целевого соединения (619 г, 71,2%) в виде смеси. МС: m/e 897 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия Е: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-1-ол и (S)-1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-3-ол.

Смесь продукта стадии D (619 мг, 0,69 ммоль) в ТФУ/ $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5 мл/5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeOH (20 мл), добавляли водный NaOH (2,0 M, 5 мл) и перемешивали в течение ночи. Большую часть MeOH удаляли и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали с получением остатка и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3) = 10:1$ ) с получением неочищенного продукта. На ВЭЖХ с той же масс-спектрометрией было обнаружено 2 пика. После очистки препаративной ВЭЖХ получали два соединения: соединение В216 (120 мг) и соединение В217 (40 мг).

Соединение В216: 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) δ 8,17-7,94 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,05-4,88 (m, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,57-3,42 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 4H), 2,82-2,76 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,85 -1,71 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 427 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В217: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-3-ол, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) δ 8,19-8,00 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,52 (d, J=5,6 Гц, 1H), 4,30 (t, J=6,4 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,84-2,74 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,86 -1,76 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 427 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В218: 1-(4-(5-((4-амино-2-((1-гидроксигексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он

Смесь 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ола (20 мг, 0,045 ммоль), N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (8,5 мг, 0,045 ммоль), NATU (20 мг, 0,054 ммоль) и DIPEA (12 мг, 0,09 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, получая остаток, который растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) и добавляли диоксан/HCl (2 мл, 4,0 M). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали

препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (12 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8,07 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,16-5,00 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53-3,43 (m, 4H), 3,15-3,06 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,40-1,20 (m, 2H), 0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  512 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В219: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он.

К смеси (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (1,6 г, 3,91 ммоль), диметилглицин (362 мг, 3,52 ммоль) и DIEA (1 г, 7,82 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (1,48 г, 3,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (80 мл  $\times$  2), промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (элюирование ДХМ:(7М  $\text{NH}_3$  в MeOH) = 20:1) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (575 мг, 30%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,07 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,46 (br,s, 2H), 7,45 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,98 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,05-2,87 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 1,59 -1,45 (m, 1H), 1,43-1,22 (m, 3H), 1,09 (d,  $J=6,0$  Гц, 3H), 0,85 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  495 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В220: 1H-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К охлажденному раствору N2-(гептан-4-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (1 г, 2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ , продутому  $\text{N}_2$ , добавляли по каплям  $n\text{-BuLi}$  (1,6М, 3,8 мл). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, добавляли трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат (0,83 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь постепенно перемешивали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ: ЭА=40%), с получением продукта (1 г, 58%). МС:  $m/e$  836 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия В. 1H-(гептан-4-ил)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Раствор трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гептан-4-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (1 г, 1,2 ммоль) в триэтилсилане (1 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл) нагревали при  $40^\circ\text{C}$  в течение ночи. После концентрирования к остатку добавляли 2 мл ТФУ и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель выпаривали с получением неочищенного продукта, к которому добавляли ЭА (10 мл) и подщелачивали раствором  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водный слой сушили, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1, 7М  $\text{NH}_3$ :MeOH) с получением продукта (120 мг, 21%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,45 (br,s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,92 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,30 (d,  $J=12,0$  Гц, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,77 (d,  $J=12,0$  Гц, 2H), 1,69 -1,63 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 4H), 1,33-1,23 (m, 6H), 0,85 (t,  $J=8,0$  Гц, 6H) м.д. МС:  $m/e$  480 ( $M+1$ ) $^+$ .

Соединение В221 и соединение В222: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и (R)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В205 (370 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением двух энантиомерных стереоизомеров: первый пик соединения В221 (пик-1, 135 мг) и второй пик соединения В222 (пик-2, 151 мг). Условия хирального разделения показаны ниже.

Колонка	CHIRALPAK ID
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,3 мл
Подвижная фаза	(Гекс:ДХМ=3:1)(0,2%IPA):EtOH=90:10
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	29,15 мг/мл в ДХМ:EtOH=1:1
Оборудование для препаративной ВЭЖХ	Prep-HPLC-Gilson

Соединение В221: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,00-4,94 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,61 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,39 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,75 (d, J=10,9 Гц, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,28 -1,20 (m, 5H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В222: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,38 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 2,61 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,39 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,75 (d, J=11,1 Гц, 2H), 1,67-1,59 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,27 -1,20 (m, 5H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В223: N2-(гексан-3-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: N2-(гексан-3-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

В запаянную пробирку, заполненную 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амином (900 мг, 2,2 ммоль), DIEA (1,7 г, 13,2 ммоль) и гексан-3-амин гидрохлоридом (904 мг, 6,6 ммоль) добавляли NMP (5 мл) в атмосфере азота. Суспензию перемешивали в течение 6 ч при 220°С и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ) и (ЭА:ПЭ = 1:1) с получением продукта (400 мг, 38%). МС: m/e 475 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(гексан-3-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

В атмосфере аргона к раствору продукта стадии А (400 мг, 0,84 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) добавляли n-BuLi (1,31 мл, 2,1 ммоль, 1,6 М). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 20 мин, затем добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (308 мг, 1,02 ммоль) и полученный смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:1) получали целевые продукты (280 мг, выход 42%). МС: m/e 780 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: N2-(гексан-3-ил)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Продукт стадии В растворяли в ТФУ (3 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>SiH (3 мл). Смесь перемешивали при 80°С в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли еще ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали при 80°С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевых продуктов (90 мг, выход 59%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (br,s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,93 (d, J=8,9 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 2,95-2,84 (m, 4H), 2,83 -2,74 (m, 4H), 2,33 (s, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 2H), 0,87-0,82 (m, 6H) м.д. МС: m/e 424 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В224 и соединение В225: (S)-2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и (R)-2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Соединение В140 (1,5 г) разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ с получением двух энантиомерных стереоизомеров: первый пик соединения В224 (пик-1) и второй пик соединения В225 (пик-2). Условия препаративной СФХ представлены ниже.

Колонка	CHIRALPAK ID
Размер колонки	2 см × 25 см, 5 мкм
Инъекция	0,5 мл
Подвижная фаза	(Гекс:ДХМ=3:1)(2мМ NH <sub>3</sub> -MeOH):IPA=90:10
Скорость потока	20 мл/мин
Длина волны	УФ 220 нм
Температура	25 °С
Раствор образца	10 мг/мл в ДХМ:EtOH=1:1

Соединение В224: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H) 8,05 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,70-1,49 (m, 4H), 1,41-1,19 (m, 3H), 0,92-0,71 (m, 6H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В225: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,39 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,90-4,84(т, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,95-2,88 (m, 4H), 2,85-2,78 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,70-1,49 (m, 4H), 1,41-1,19 (m, 3H), 0,89 -0,71(т, 6H) м.д. МС: m/e 425 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В226: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)гексан-1-ол.

Стадия А: (S)-3-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)гексан-1-ол.

Смесь 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (1,64 г, 4 ммоль), (S)-3-аминогексан-1-ол гидрохлорида (2,4 г, 16 ммоль) и DIPEA (4,1 г, 32 ммоль) в NMP (10 мл) перемешивали при 240°C в запаянной пробирке в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водным HCl, соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=5:1 приблизительно 1:1) с получением целевого соединения (1,1 г, 56,1%). МС: m/e 491 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-N2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (1,1 г, 2,24 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли имидазол (0,3 г, 4,48 ммоль), затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор TBSCl (0,4 г, 2,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением целевого соединения (1,0 г, 73,9%). МС: m/e 605 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии В (500 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 1,03 мл, 1,66 мл) при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,99 ммоль) в ТГФ (5 мл) при температуре -78°C. После добавления реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = от 5:1 до приблизительно 2:1) с получением целевого соединения (300 мг, 39,7%). МС: m/e 910 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)гексан-1-ол.

Смесь продукта стадии С (300 мг, 0,33 ммоль) в ТФУ/Et<sub>3</sub>SiH (5 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeOH (5 мл), добавляли водный NaOH (2,0М, 2 мл) и перемешивали в течение двух дней. Большую часть MeOH удаляли, получая водный слой и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (15 мг). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,62-7,38 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,01(d, J=8,8 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 3H), 3,12-3,01 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 2H), 0,84 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 440 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В227: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(1,1,1-трифторпентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамид.

2,2,2-Трифторуксусный ангидрид (10,5 г, 50 ммоль) добавляли по каплям к суспензии N,O-диметил-

гидроксиламина гидрохлорида (5,36 г, 55 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 15 мин по каплям добавляли пиридин (6,8 г, 100 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл), органический слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (6,6 г, 84%).

Стадия В: 1,1,1-трифторпентан-2-он.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (6,6 г, 42 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли пропилмагнийбромид (23 мл, 46,2 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Органический слой отделяли и его сразу применяли на следующей стадии.

Стадия С: 1,1,1-трифторпентан-2-он оксим.

Гидроксиламина гидрохлорид (23 г, 0,336 моль) и  $\text{AcONa}$  (27 г, 0,336 моль) растворяли в  $\text{H}_2\text{O}$  (200 мл) и добавляли по каплям раствор продукта стадии В (42 ммоль) в ТГФ (50 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  3), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали с получением целевого соединения (3,4 г, 52,2%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 156 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 1,1,1-трифторпентан-2-амин гидрохлорид.

К перемешиваемой суспензии литий алюмогидрида (1,25 г, 32,9 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли раствор продукта стадии С (3,4 г, 21,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (1,25 мл), водным  $\text{NaOH}$  (15%, 1,25 мл), затем  $\text{H}_2\text{O}$  (3,75 мл) и фильтровали. К фильтрату добавляли диоксан/ $\text{HCl}$  (4,0 М, 10 мл) и перемешивали в течение ночи, затем концентрировали с получением остатка, который обрабатывали петролейным эфиром (50 мл) и фильтровали. Осадок собирали, сушили с получением целевого соединения (1,1 г, 28,1%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 142 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия Е: N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(1,1,1-трифторпентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь 2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (409 мг, 1 ммоль), продукт стадии D (357 мг, 2 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91,6 мг, 0,1 ммоль), X-phos (95,2 мг, 0,2 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (652 мг, 2 ммоль) в диоксане (15 мл), перемешивали в течение 2 дней в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь фильтровали и фильтрат обрабатывали  $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$  (100 мл/50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 50:1$ ) с получением целевого соединения (50 мг, 9,7%). МС: m/e 515 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: трет-бутил 4-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1,1,1-трифторпентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору продукта стадии Е (50 мг, 0,097 ммоль) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,6М, 0,12 мл, 0,19 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин, по каплям добавляли раствор трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35,4 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (2 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение ночи. И гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали солевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}=2:1$ ) с получением остатка, который дополнительно очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$ ) с получением целевого соединения (16 мг, 20,2%).

Стадия G: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(1,1,1-трифторпентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь продукта стадии F (16 мг, 0,02 ммоль) в ТФУ/ $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2 мл/2 мл) перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (5 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,70 (br,s, 2H), 8,10 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,85 (br,s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,26-3,15 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,83-1,54 (m, 2H), 1,49-1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 464 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В228: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)гексан-1-ол.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору (S)-N2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (342 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям n-BuLi (1,6М, 0,63 мл, 1 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 30 мин раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (208 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (3 мл) по каплям добавляли при  $-78^\circ\text{C}$ . После добавления реакционную смесь перемешивали в

течение ночи. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =от 5:1 до приблизительно 2:1) с получением целевого соединения (180 мг, 37,8%). МС: m/e 952 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-3-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)гексан-1-ол.

Смесь продукта стадии А (180 мг, 0,189 ммоль) в ТФУ/ $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл/3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в  $\text{MeOH}$  (5 мл), добавляли водный  $\text{NaOH}$  (2,0 М, 2 мл) и перемешивали в течение ночи. Большую часть  $\text{MeOH}$  удаляли, получая водный слой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали, получая остаток, который очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (содержащий  $\text{NH}_3$ ) = 10:1) с получением целевого соединения (15 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,03 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 2,97 (d, J=6,4 Гц, 2H), 2,79 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 3H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 3H), 1,44-1,31 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 482 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В229: 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Стадия А: трет-бутил ((1-(5-((4-метоксибензил)амино)-2-((S)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)гексан-3-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (342 мг, 0,5 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi (0,63 мл, 1 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение 30 мин, добавляли по каплям раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамата (208 мг, 0,6 ммоль) в ТГФ (3 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ =2:1) с получением целевого соединения (180 мг, 37,8%). МС: m/e 953 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 3-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Смесь продукта стадии А (180 мг, 0,189 ммоль) в ТФУ/ $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл/3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который растворяли в  $\text{MeOH}$  (5 мл) и добавляли водный  $\text{NaOH}$  (2,0М, 2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Большую часть  $\text{MeOH}$  удаляли и водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали препаративной ТСХ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  ( $\text{NH}_3$ , 7,0М) = 10:1) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевое соединение (15 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,34 (s, 2H), 8,16-8,02 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,12-4,98 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,57-3,33 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,75 (t, J=11,6 Гц, 2H), 2,62-2,56 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 5H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 4H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В230: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат.

N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицин (25 мг, 0,13 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением НАТУ (54 мг, 0,14 ммоль) и DIPEA (23 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем добавляли (S)-2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (50 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и контролировали с помощью ТСХ. Через 16 ч смесь разбавляли ЭА и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный продукт (70 мг, выход 75%). МС: m/e 596 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

ТФУ (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(гексан-3-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (70 мг, неочищенный) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевых продуктов (26 мг, выход 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,58-3,52 (m, 4H), 2,99-

2,94 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,71-1,49 (m, 4H), 1,41-1,17 (m, 2H), 0,87-0,71 (m, 6H) м.д. МС: m/e 496 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В231: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил(метил)карбамат.

К смеси N-(трет-бутоксикарбонил)-N-метилглицина (945 мг, 5 ммоль) и DIEA (1,54 г, 6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (1,9 г, 5 ммоль). Через 30 мин добавляли раствор (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин (2,04 г, 5 ммоль) в ДМФА (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (100 мл × 2), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (2,3 г, 80%). МС: m/e 581 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он.

К смеси продукта стадии А (2,23 г, 3,84 ммоль) в ДХМ/MeOH (20 мл/5 мл) добавляли раствор 4M HCl в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> до значения pH 8, экстрагировали ДХМ (60 мл × 3), промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (1,3 г, 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (br,s, 2H), 7,45 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,00 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89-3,75 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,03-2,90 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,64-1,45 (m, 1H), 1,42-1,24 (m, 3H), 1,09 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В232: 2-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)пентан-1-ол.

Стадия А: N2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

TBS-Cl (132 мг, 0,88 ммоль) добавляли к смеси 2-((4-((бис(4-метоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)пентан-1-ола (350 мг, 0,73 ммоль), ДМАП (9 мг, 0,073 ммоль) и имидазола (100 мг, 1,47 ммоль) в безводном CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при комнатной температуре и перемешивании в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ, 1:2), получая продукт в виде желтого масла (220 мг, выход 43%). МС: m/e 591 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил ((1-(5-((4-((бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

В атмосфере аргона к раствору 1H-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)-N4,N4-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (220 мг, 0,38 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) добавляли n-BuLi. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат (197 мг, 0,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА: ПЭ = 1:1) получали целевые продукты (170 мг, выход 48%). МС: m/e 938 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)амино)пентан-1-ол.

Продукт стадии В (180 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ТФУ (2 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>SiH (2 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении. Добавляли еще ТФУ (3 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевых продуктов (9 мг, выход 10%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,05 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (br,s, 2H), 7,41 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,77 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,58 (br,s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 3H), 2,61 (t, J=11,4 Гц, 2H), 2,37 (d, J=6,6 Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,75 (d, J=10,7 Гц, 2H), 1,65-1,15 (m, 7H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 468 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В233: 2-((S)-4-(5-((4-амино-2-((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.

Стадия А: бензил (S)-2-(цианометил)-4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (400 мг, 2,57 ммоль), бензил (S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат гидрохлорида (760 мг, 2,57 ммоль) и DIEA (1000 мг, 7,75 ммоль) в ДМСО (10 мл) и H<sub>2</sub>O (одна капля) перемешивали при температуре 110°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 4 ч. После завершения смесь выливали в воду и затем дважды экстрагировали ЭА (30 мл). Органический слой промывали водой, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с 10% приблизительно 60% ЭА в ПЭ с получением продукта (800 мг, 82%) в виде желтого масла. МС: m/e 379 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: бензил (2S)-4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (S)-N,N-бис(4-метоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (0,32 г, 0,70 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 1,1 мл, 1,76 ммоль).

Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Раствор бензил (S)-2-(цианометил)-4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 1,06 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям при -78°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры естественным путем, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения раствор гасили H<sub>2</sub>O (20 мл), а затем экстрагировали ДХМ (25 мл × 2). Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O (10 мл), сушили и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией при MeOH в ДХМ от 0 до приблизительно 10% с получением продукта (500 мг, неочищенный). МС: m/e 839 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-(((S)-4-(5-((4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-2-ил)ацетонитрил.

Смесь бензил (2S)-4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, неочищенный), ТФУ (10 мл) и триэтилсилана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТФУ. Остаток разбавляли ЭА (30 мл), а затем промывали водн. NaHCO<sub>3</sub> (насыщ., 15 мл) дважды. Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ и затем препаративной ВЭЖХ с получением продукта (5,65 мг), <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,71-7,55 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,90 (d, J=8 Гц, 2H), 3,71-3,33 (m, 7H), 3,22-2,63 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,50-1,33 (m, 3H), 1,18-1,14 (m, 4H), 0,91 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 449 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В234: 7-(((6-(4-(изобутиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: бензил-4-(изобутиламино)метилпиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,05 ммоль), 2-метилпропан-1-амина (443 г, 6,07 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (1,72 г, 8,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением бензил-4-(изобутиламино)метилпиперидин-1-карбоксилата (1,13 г, 91,81%) в виде бесцветного масла. МС: m/e 305 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: бензил 4-(((трет-бутоксикарбонил) (изобутил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил 4-(((изобутиламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,29 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (1,08 г, 4,93 ммоль) и DIPEA (848 мг, 6,58 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (1,25 г, 94,06%) в виде желтого масла. МС: m/e 405 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил изобутил(пиперидин-4-илметил)карбамат.

Смесь бензил-4-(((трет-бутоксикарбонил)(изобутил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,25 г, 3,09 ммоль) и палладия на активированном угле (300 мг, 10%) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил изобутил(пиперидин-4-илметил)карбамата (0,79 г, 94,80%) в виде желтого масла. МС: m/e 271 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(изобутил)карбамат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (400 мг, 2,56 ммоль), трет-бутил изобутил(пиперидин-4-илметил)карбамата (692 мг, 2,56 ммоль) и DIPEA (0,99 г, 7,69 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением указанного в заго-

ловке продукта (0,82 г, 82,21%) в виде желтого масла. МС: m/e 390 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия Е: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(изобутил)карбамат.

К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (200 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли н-бутиллитий (0,41 мл, 0,65 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(изобутил)карбамата (202 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) при минус 78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением продукта (240 мг, 65,01%) в виде желтого масла. МС: m/e 852 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: 7-((6-(4-(изобутиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(изобутил)карбамат (240 мг, 0,28 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта (89 мг, 63,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,11 (br,s, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,96 (dd, J=12,2, 6,2 Гц, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,35 (d, J=12,5 Гц, 3H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,97 (dt, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,82 (d, J=10,4 Гц, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 495 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В235: 2-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-1-ол.

Стадия А: 7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и 7-бром-2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ола (336 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (60%, 82 мг, 2 ммоль) при 0 градусов. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (500 мг, 1,02 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = от 1:10 до 1:1) получали 260 мг (38%) 7-бром-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин и 7-бром-2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин. МС: m/e 670 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат и трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат.

В атмосфере аргона к раствору смеси 2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пентан-2-ил)окси)-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина и (160 мг, 0,27 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) добавляли н-BuLi (1,6M, 0,51 мл, 0,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 мин, затем добавляли трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)карбамат (141 мг, 0,40 ммоль) при -78°C и полученную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром и этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. С помощью очистки путем препаративной ТСХ (силикагель, ЭА:ПЭ = 1:1) получали целевые продукты (80 мг). Выход 31%. МС: m/e 939 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-1-ол и 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-2-ол.

Продукт стадии В (80 мг) растворяли в ТФУ (1 мл) с последующим добавлением Et<sub>3</sub>SiH (1 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли еще ТФУ (1 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, с получением целевых продуктов соединения В235 (3 мг) и соединения В236 (3 мг). МС: m/e 469 (M+1)<sup>+</sup>. Выход 7,5%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (s,

1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,04 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,69 (dd, J=14,4, 9,0 Гц, 4H), 3,16-3,07 (m, 2H), 3,01 (t, J=7,0 Гц, 2H), 2,75 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,95 (d, J=12,7 Гц, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,53 (dt, J=17,4, 5,8 Гц, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H), 0,98-0,87 (m, 3H) м.д. МС: m/e 469 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В236: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-2-ол.

Целевой продукт, соединение 236 и соединение В235, можно получить с помощью препаративной ВЭЖХ. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,07 (d, J=5,3 Гц, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,39 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,87 (d, J=5,9 Гц, 2H), 2,71 (t, J=12,4 Гц, 2H), 2,58 (t, J=5,3 Гц, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,78 (d, J=9,7 Гц, 3H), 1,53-1,23 (m, 6H), 0,89 (t, J=6,4 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 469 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В237: 7-((6-(4-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: бензил-4-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,05 ммоль), 2-метоксиэтан-1-амин (455 г, 6,07 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (1,72 г, 8,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением целевого продукта (1,15 г, 92,83%). МС: m/e 307 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: бензил 4-((трет-бутоксикарбонил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил 4-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,29 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (1,07 г, 4,90 ммоль) и DIPEA (843 мг, 6,53 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, получая продукт (1,22 г, 91,95%). МС: m/e 407 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил (2-метоксиэтил)(пиперидин-4-илметил)карбамат.

Смесь бензил-4-((трет-бутоксикарбонил)(2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,22 г, 3,00 ммоль) и палладия на активированном угле (300 мг, 10%) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил (2-метоксиэтил)(пиперидин-4-илметил)карбамата (0,68 г, 83,20%) в виде желтого масла. МС: m/e 273 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (400 мг, 2,56 ммоль), трет-бутил изобутил(пиперидин-4-илметил)карбамата (697 мг, 2,56 ммоль) и DIPEA (0,99 г, 7,69 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением продукта (0,79 г, 78,80%). МС: m/e 392 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамат

К раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (200 мг 0,43 ммоль) в ТГФ (5 мл), по каплям добавляли н-бутиллитий (0,41 мл, 0,65 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли по каплям раствор трет-бутил ((1-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамата (204 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C, после добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH = от 20:1 до приблизительно 5:1) с получением трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамат (230 мг, 62,15%). МС: m/e 854 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: 7-((6-(4-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь трет-бутил ((1-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамат (230 мг, 0,27 ммоль) и триэтилсилан (1 мл) в ТФУ (2 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (75 мг,

55,97%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (br, s, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,02 -4,92 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,43 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 -3,09 (m, 2H), 2,94-2,85 (m, 2H), 2,74 (t, J=11,9 Гц, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 3H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,88 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 497 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В238: 7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат

К перемешиваемому раствору N,N-бис(4-метоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (461 мг, 1 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,25 мл, 2 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение получаса, по каплям добавляли раствор трет-бутил 6-фтор-5-формил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридина]-1'(2'H)-карбоксилата (367 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (3 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc=10:1 приблизительно 3:1) с получением целевого соединения (340 мг, 44,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: m/e 768 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(4-метоксибензил)амино)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фторпиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Pd/C (200 мг) добавляли к перемешиваемому раствору продукта стадии А (340 мг, 0,443 ммоль) в EtOAc (30 мл) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (342 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 770 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: 7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии А (342 мг, 0,442 ммоль) в ТФУ/ Et<sub>3</sub>SiH (3 мл/3 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения в виде соли ТФУ, которую растворяли в H<sub>2</sub>O (10 мл) и подщелачивали до значения pH от 10 до приблизительно 12 водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением целевого соединения (30 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,97-4,80 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,02 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,73-2,62 (m, 1H), 2,58 (t, J=12,4 Гц, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 4H), 1,41-1,23 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 414 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В239: (S)-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил 5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (S)-N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3,4-диметоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (1,042 г, 2 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли по каплям n-BuLi (2,5 мл, 4 ммоль) при -78°C. После перемешивания в течение получаса, добавляли по каплям раствор трет-бутил 6-фтор-5-формил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (0,734 г, 2,4 ммоль) в ТГФ (5 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 5:1 приблизительно 2:1) с получением целевого соединения (1,01 г, 61%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: m/e 828 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фторпиперидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат Pd/C (200 мг) добавляли к перемешиваемому раствору продукта стадии А (1,01 г, 1,22 ммоль) в EtOAc (20 мл) и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H<sub>2</sub> (1 атм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением целевого соединения (1,01 г, 100%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 830 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: (4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил) метанол.

Смесь продукта стадии В (1,01 г, 1,22 ммоль) в ТФУ/H<sub>2</sub>O (9 мл/1 мл) перемешивали при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который обрабатывали H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой отбрасывали, а водный слой подщелачивали до значения pH от 13 до приблизительно 14 с помощью NaOH и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/IPA (3:1, 30 мл × 3). Органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали с получением целевого соединения (218 мг, 41,6%) в виде бесцветного сиропа. МС: m/e 430 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: (S)-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-

f][1,2,4]триазин-4-амин.

Смесь продукта стадии С (218 мг, 0,51 ммоль) в ТФУ/ Et<sub>3</sub>SiH (3 мл/3 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (116 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77-7,67 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,36 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,08-2,90 (m, 4H), 2,05-1,74 (m, 4H), 1,69-1,43 (m, 2H), 1,43-1,25 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 414 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В240: (S)-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил 5-формил-3-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

Смесь 6-хлор-5-метилникотинальдегида (750 мг, 5,0 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,8 г, 6,0 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (300 мг, 0,25 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 г, 10 ммоль) в диоксане/Н<sub>2</sub>O (12 мл/3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь разбавляли 20 мл ЭА, промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=от 3:1 до приблизительно 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход: 89%). МС: m/e 303 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

К раствору (S)-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (260 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли n-BuLi (1,6M, 1,0 мл, 1,6 ммоль) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем раствор продукта стадии А (450 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли к системе при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали ЭА (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход: 49%). МС: m/e 823 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь продукта стадии В (200 мг, 0,24 ммоль) и Pd/C (влажный, 170 мг) в MeOH (7 мл) перемешивали в атмосфере Н<sub>2</sub> при комнатной температуре в течение 7 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (200 мг) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 825 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: (4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метанол.

трет-Бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (180 мг, 0,21 ммоль) в ТФУ/Н<sub>2</sub>O (9:1, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли 10 мл Н<sub>2</sub>O. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем фильтровали. Фильтрат экстрагировали ДХМ (10 мл × 2) для удаления примесей. Водный слой подщелачивали водн. NaOH (4M) до значения pH более 10, экстрагировали ДХМ/РА (5:1, 10 мл × 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта (45 мг, выход: 51%). МС: m/e 425 (M+1).

Стадия E: (S)-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Смесь (4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил) (5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил) метанол (45 мг, 0,11 ммоль), ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавляли еще ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение еще 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в Н<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл × 2). Органическую фазу отбрасывали. Неорганическую фазу подщелачивали водн. NaOH (4 M) до значения pH более 10. Смесь экстрагировали ДХМ/iPrOH (5:1, 5 мл × 5). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH (NH<sub>3</sub>) = 8:1) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход: 28%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,25-4,06 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 1H), 3,49 (d, J=12,8 Гц, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 3H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,91 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 409 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В241: (S)-7-((5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

Стадия А: 6-хлор-5-метоксиникотинальдегид.

К раствору 5-бром-2-хлор-3-метоксипиридина (3 г, 13,51 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли *n*-BuLi (9,3 мл, 14,88 ммоль) в атмосфере азота при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли морфолин-4-карбальдегид (1,7 г, 14,78 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали 2,5 ч. После завершения реакцию смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Комбинированный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%), с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 22%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,00 (s, 3H) м.д.

Стадия В: трет-бутил 4-(5-формил-3-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 6-хлор-5-метоксиникотинальдегида (1,2 г, 6,98 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,94 г, 10,45 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,92 г, 13,91 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 80°C. После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%), с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 71%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,85 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,75-3,67 (m, 4H), 3,58-3,51 (m, 4H), 1,49 (s, 9H) м.д. МС: m/e 322 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору (R)-7-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (500 мг, 0,832 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (1,6 мл, 2,56 ммоль) в атмосфере азота при -78°C. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78°C добавляли трет-бутил 4-(5-формил-3-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (400 мг, 1,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2,5 ч при -78°C. После завершения реакцию смесь гасили водным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%), с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, 88%). МС: m/e 843 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: (4-амино-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.

Трет-Бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((R)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидроксиметил)-3-метоксипиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (500 мг, 0,593 ммоль) растворяли в ТФУ (8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,8 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 40°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и ДХМ (30 мл) и водная фаза была кислой с 1н. HCl, чтобы довести значение pH приблизительно от 2 до приблизительно 3. Водную фазу промывали ДХМ (3 × 20 мл) и добавляли 2н. NaOH для доведения pH до значения от 13 до приблизительно 14 и экстрагировали ДХМ/*i*-PrOH (5/1, 3 × 120 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, неочищенное). МС: m/e 443 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: (S)-7-((5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

(4-Амино-2-(((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол (350 мг, неочищенный) растворяли в ТФУ (5 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90°C. После завершения растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу подкисляли 1н. HCl для доведения pH до значения от 2 до приблизительно 3. Водную фазу промывали ДХМ (3 × 20 мл) и добавляли 2н. NaOH для доведения pH до значения от 13 до приблизительно 14 и экстрагировали ДХМ/*i*-PrOH (5/1, 3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/CH<sub>3</sub>OH (NH<sub>3</sub>) = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (d, J=4,8 Гц, 5H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 5H), 0,93 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 427 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В242: 3-((4-амино-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Стадия А: 3-(бензилокси)пропаналь.

К раствору 3-(бензилокси)пропан-1-ола (5 г, 30,12 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DMP (19 г, 44,81 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтр концентрировали под вакуумом, чтобы получить остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в

петролейном эфире (20%), с получением указанного в заголовке соединения (4,2 г, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,80 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,40-7,26 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,87-3,72 (m, 2H), 2,73-2,65 (m, 2H) м.д.

Стадия В: 1-(бензилокси)гексан-3-ол.

К раствору 3-(бензилокси)пропаналя (4,2 г, 25,61 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли пропилмагнийбромид (18 мл, 36,00 ммоль) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $25^\circ\text{C}$ . После завершения реакцию смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (30%), с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 64%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,40-7,19 (m, 5H), 4,44 (s, 2H), 4,32 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,59-3,43 (m, 3H), 1,71-,45 (m, 2H), 1,44-1,20 (m, 4H), 0,85 (t,  $J=6,4$  Гц, 3H) м.д. МС:  $m/e$  209 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия С: 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-7-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин.

К раствору 1-(бензилокси)гексан-3-ола (3 г, 14,42 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли  $\text{NaN}$  (1,3 г, 32,50 ммоль) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 0,5 ч при  $25^\circ\text{C}$ , добавляли 7-бром-2-хлор-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (4,4 г, 8,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при  $80^\circ\text{C}$ . После завершения реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (40%), с получением указанного в заголовке соединения (3 г, неочищенное). МС:  $m/e$  720, 722 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия D: трет-бутил 5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат.

К раствору 2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-7-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амина (600 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли  $n\text{-BuLi}$  (1,8 мл, 2,88 ммоль) в атмосфере азота при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания в течение 0,5 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , добавляли трет-бутил 6-фтор-5-формил-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (430 мг, 1,405 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2,5 ч при  $-78^\circ\text{C}$ . После завершения реакцию смесь гасили водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3  $\times$  30 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в петролейном эфире (60%), с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 45%). МС:  $m/e$  948 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия E: трет-бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 5-((2-((1-(бензилокси)гексан-3-ил)окси)-4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фтор-3',6'-дигидро-[2,4'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилата (390 мг, 0,411 ммоль) в  $\text{EtOAc}$  (15 мл) добавляли  $\text{Pd/C}$  (200 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{H}_2$ . После завершения реакцию смесь фильтровали и фильтр концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное). МС:  $m/e$  860 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия F: 3-((4-амино-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)(гидрокси)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

Трет-Бутил 4-(5-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((1-гидрокси)гексан-3-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-6-фторпиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, неочищенный) растворяли в ТФУ (8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,8 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при  $40^\circ\text{C}$ . После завершения растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу подкисляли 1 н.  $\text{HCl}$  для доведения pH до значения от 2 до приблизительно 3. Водную фазу промывали ДХМ (3  $\times$  20 мл) и подщелачивали 2 н.  $\text{NaOH}$  для доведения pH до значения от 13 до приблизительно 14 и экстрагировали ДХМ/ $i$ -PrOH (5/1, 3  $\times$  100 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, неочищенное), МС:  $m/e$  460 ( $M+1$ ) $^+$ .

Стадия G: 3-((4-амино-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол.

3-((4-амино-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)(гидрокси)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол (80 мг, неочищенный) растворяли в ТФУ (5 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при  $90^\circ\text{C}$ . После завершения растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой (20 мл) и ДХМ (20 мл) и водную фазу подкисляли 1 н.  $\text{HCl}$  для доведения pH до значения от 2 до приблизительно 3. Водную фазу промывали ДХМ (3  $\times$  20 мл) и подщелачивали 2 н.  $\text{NaOH}$  для доведения pH до значения от 13 до приблизительно 14 и экстрагировали ДХМ/ $i$ -

PrOH (5/1, 3 × 100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, получая остаток. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка: XBridge Prep C18 OBD, колонка 19 × 150 мм 5 мкм, Подвижная фаза А: вода (0,1% ТФУ), подвижная фаза В: MeOH, Скорость потока: 17 мл/мин, 214/254 нм с получением указанного в заголовке соединения (11 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80-7,71 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,16 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,21-5,10 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,67-3,57 (m, 2H), 3,48 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,12 (t, J=12,4 Гц, 2H), 3,01 (t, J=11,2 Гц, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 2,05-1,79 (m, 4H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 444 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В243: (S)-4-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-1-(пиперидин-4-ил)пиридин-2(1H)-он.

Стадия А: трет-бутил 4-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 4-бромпиридин-2(1H)-она (1,74 г, 10 ммоль) и трет-бутил 4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (3,06 г, 11 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 г, 20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение пяти дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (150 мл), промывали соевым раствором (80 мл). Органический слой сушили, концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash с получением продукта (3,2 г, 89%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,10 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 4,40-4,20 (m, 2H), 2,89 (t, J=11,6 Гц, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,72-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H) м.д. МС: m/e 357 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 4-(4-формил-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору продукта стадии А (356 мг, 1 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106 мг, 1 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73 мг, 0,1 ммоль) и Et<sub>3</sub>SiH (232 г, 2 ммоль), затем мезитилен (60 мг, 0,5 ммоль). Смесь нагревали при 95°C в атмосфере СО (3 бара (0,3 МПа)) в течение 5 ч. Раствор охлаждали, добавляли воду (30 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash, с получением чистого продукта (123 мг, 40%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,88 (s, 1H), 7,41 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,62 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,15-4,96 (m, 1H), 4,45-4,20 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H) м.д. МС: m/e 307 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил 4-(4-((4-(бис(2,4-диметоксибензил)амино)-2-((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору (S)-7-бром-N,N-бис(2,4-диметоксибензил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин (213 мг, 0,356 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C, продукту N<sub>2</sub>, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M, 0,35 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли раствор продукта стадии В (120 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Раствор гасили раствором NH<sub>4</sub>Cl (5 мл), экстрагировали этилацетатом (6 мл) и промывали соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash с получением желаемого продукта (120 мг, неочищенный, 41%). МС: m/e 828 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 4-((4-амино-2-((S)-пентан-2-ил)окси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)(гидрокси)метил)-1-(пиперидин-4-ил)пиридин-2(1H)-он.

Раствор продукта стадии С (120 мг, 0,145 ммоль) в ТФУ/ Et<sub>3</sub>SiH (4 мл/0,5 мл) нагревали при 35°C в течение ночи. Смесь концентрировали досуха, добавляли воду (30 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Выпадал осадок, фильтровали, промывали водой (5 мл). Фильтрат собирали, экстрагировали ДХМ (50 мл × 2). Водную фазу собирали, обрабатывали 2 н. NaOH до значения pH приблизительно 14, экстрагировали ДХМ/РА (3/1, 60 мл × 3). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (30 мг, 50%). МС: m/e 428 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: (S)-4-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-1-(пиперидин-4-ил)пиридин-2(1H)-он

Смесь продукта стадии D (30 мг, неочищенный) в триэтилсилане (2 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали при 85°C в течение 10 ч. Растворитель охлаждали и выпаривали, получая остаток, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта (10 мг, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55-7,48 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,39 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,10-4,98 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 2H), 2,25-2,04 (m, 4H), 1,80-1,64 (m, 1H), 1,62-1,51 (m, 1H), 1,50-1,34 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,92 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 412 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В244: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-((2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат.

К смеси (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин)-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-она (48 мг, 0,1 ммоль) и трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамата (26 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли АсОН (2 капли) и триацетоксиборгидрид натрия (63 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (30 мг, 46%). МС: m/e 638 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)этан-1-он.

К смеси продукта стадии А (30 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор 4М НСl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (20 мг, 55%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,65-1,25 (m, 4H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 538 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В245: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-(((1-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)(метил)амино)этил)(метил)карбамат.

К смеси (S)-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (45 мг, 0,1 ммоль) и трет-бутил метил(2-оксоэтил)карбамата (26 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли АсОН (2 капли) и триацетоксиборгидрид натрия (63 мг, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали ЭА (50 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением остатка (80 мг, неочищенный), который применяли непосредственно на следующей стадии. МС: m/e 609 (M+1).

Стадия В: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин.

К смеси продукта стадии А (80 мг, неочищенный) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор 4М НСl в диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (57 мг, 75% для двух стадий). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,74 (d, J=11,6 Гц, 2H), 3,62-3,46 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,01 (d, J=11,6 Гц, 2H), 1,66-1,25 (m, 6H), 1,15 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (t, J=6,8 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В246: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.

Стадия А: трет-бутил (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)карбамат.

К смеси (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (480 мг, 1,17 ммоль), (трет-бутоксикарбонил)глицина (205 мг, 1,17 ммоль) и DIEA (302 мг, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (445 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл × 2), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (520 мг, 78%). МС: m/e 567 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он.

К смеси продукта стадии А (520 мг, 0,92 ммоль) в ДХМ/MeOH (10 мл/2 мл) добавляли раствор 4М НСl в EtOAc (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой, подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> до значения pH приблизительно 8, экстрагировали ДХМ/IPA (20/1, 60 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением свободного основания (410 мг). Остаток (40 мг) дополнительно очищали препаративной ТСХ с получением целевого соединения (13 мг). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,47 (br,s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89-3,76 (m, 1H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,25-3,10 (s, 2H), 3,03-2,90 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,42-1,20 (m, 3H), 1,10 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,85 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение В247: (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

К смеси (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамина (410 мг, 1 ммоль) и 2-бромэтан-1-ола (150 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли ТЭА (202 мг, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 дня. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали ЭА (60 мл × 3), промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на системе Combiflash с получением целевого соединения (185 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,98-3,78 (m, 1H), 3,72 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,18-3,08 (m, 4H), 2,80-2,67 (m, 4H), 2,63 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,71-1,21 (m, 4H), 1,14 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,89 (t, J=7,2 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 454 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение C1: 2-бутоксипиразола-8-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору 2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амина (50 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (15 мл), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (130 мг, 0,6 ммоль) и ДМАП (10 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (100 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 308 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил (8-бром-2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,3 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли NBS (115 мг, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (150 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. МС: m/e 386 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: трет-бутил (2-бутоксипиразола-8-(гидрокси(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (8-бром-2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (150 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлаждали до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавляли n-BuLi (1,6M в гексане, 0,75 ммоль, 0,47 мл). После перемешивания в течение 20 мин медленно добавляли раствор 3-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (85 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке продукта (100 мг, 67%). МС: m/e 498 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: 2-бутоксипиразола-8-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил (2-бутоксипиразола-8-(гидрокси(3-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,2 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (10 мг, 13,1%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,35-7,02 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,38-2,32 (m, 4H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,40 (s, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H), 0,90-0,85 (m, 3H) м.д. МС: m/e 381 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение C2: 2-бутоксипиразола-8-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло [1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин.

Стадия А: трет-бутил (2-бутоксипиразола-8-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (8-бром-2-бутоксипиразола[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамата (100 мг, 0,26 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M в гексане, 0,75 ммоль, 47 мл). После перемешивания в течение 20 мин медленно добавляли раствор 4-(пирролидин-1-илметил)бензальдегида (100 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (220 мг, 100%), который применяли непосредственно на следующей стадии. МС: m/e 497 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-бутоксипиразола-8-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-амин.

Раствор трет-бутил (2-бутоксипиразола-8-(гидрокси(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метил)пиразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-ил)карбамат (220 мг, 0,26 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C

в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (10 мг, 10,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,19 (s, 4H), 4,26 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,39-2,31 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 6H), 1,40 (dq,  $J=14,3, 7,2$  Гц, 2H), 0,98-0,87 (m, 3H) м.д. МС: m/e 381 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение С3: 5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-7-амин.

Стадия А: метил 7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат.

К раствору диметил 3-оксопентандиоата (50 г, 0,29 моль) в этаноле (500 мл) добавляли ДМФА-ДМА (34,5 г, 0,29 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли гидрохлорид гидразинкарбосимидамида (35,4 г, 0,32 моль) и раствор нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (24 г, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,99 (br,s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,82 (br,s, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,76 (s, 3H) м.д. МС: m/e 209 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия В: метил 7-амино-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат.

1-иодбутан (6,6 г, 36 ммоль) добавляли к раствору метил-7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилата (5 г, 24 ммоль) в ДМФА (100 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду (50 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и сушили с получением желаемого продукта в виде твердого вещества желтого цвета (6,1 г, 96%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,01 (br,s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,20 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H), 0,89 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 265 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия С: метил 7-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-бутоксипиразоло [1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат.

$(\text{Boc})_2\text{O}$  (7,7 г, 35,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 7-амино-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилата (3,1 г, 11,7 ммоль) и ДМАП (714 мг, 5,9 ммоль) в ТГФ (250 мл). После дополнительного перемешивания суспензия становилась прозрачной. Ее продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=25%) с получением продукта (4,2 г, 78%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,30 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 465 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия D: трет-бутил (5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат.

К раствору алюмогидрида лития (782 мг, 20,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли по каплям метил 7-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-карбоксилат (4,2 г, 10,3 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь постепенно перемешивали до комнатной температуры в течение 2 ч. Затем гасили 0,8 мл воды, затем 0,8 мл раствора NaOH (15%) и 2,4 мл воды. Твердое вещество фильтровали и осадок суспендировали в 100 мл метанола в течение 1 ч. После фильтрации отфильтрованный осадок снова суспендировали в 100 мл метанола. После фильтрации объединенный фильтрат упаривали с получением целевого продукта (1,9 г, 50%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,76 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,04 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 12H), 0,97 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 337 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: трет-бутил (5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат.

К охлажденному раствору трет-бутил (5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамата (1,2 г, 3,6 ммоль) в ТГФ (110 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$ , добавляли реагент Десс-Мартина (3,1 г, 7,2 ммоль). Его перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, а затем постепенно нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Раствор гасили водой при  $0^\circ\text{C}$  до прозрачного раствора и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=25%) с получением продукта в виде бесцветного масла (270 мг, 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,19 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (t,  $J=8,0$  Гц, 2H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 12H), 0,95 (t,  $J=8,0$  Гц, 3H) м.д. МС: m/e 335 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия F: трет-бутил 4-(5-((5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К охлажденному раствору трет-бутил 4-(5-бром-3-хлорпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (289 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (15 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  (очищенный  $\text{N}_2$ ), по каплям добавляли n-BuLi (1,6M, 1,2 мл). После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, добавляли трет-бутил (5-бутоксипиразоло[1,5-с]пиримидин-7-ил)карбамат (270 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Раствор гасили раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали хроматографией на системе Combiflash (ПЭ:ЭА=50%) и препаративной ТСХ (ПЭ:ЭА=1: 1) с получением чистого продукта (80 мг, 16%). МС: m/e 632 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия G: 5-бутоксигидрокси-3-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-с]пиримидин-7-амин.

Смесь трет-бутил 4-(5-((5-бутоксигидрокси-7-((трет-бутоксикарбонил)амино) пиразоло[1,5-с]пиримидин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20 мг, 0,03 ммоль) в триэтилсилане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) нагревали при 30°C в течение 2 ч. Затем концентрировали с помощью масляного насоса при 60°C, с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 7:1), с получением продукта (5 мг, 38%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,97 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,12 -4,09 (m, 3H), 3,51-3,38 (m, 4H), 2,91-2,65 (m, 4H), 1,76 -1,72 (m, 2H), 1,49-1,45 (m, 2H), 0,98 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. MS: m/e 416 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение C4: 6-пропокси-3-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.

Стадия A: 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.

К перемешиваемому раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (2 г, 8,7 ммоль) в ДМФА (20 мл), добавляли бис(4-метоксибензил)амин (2,7 г, 10,44 ммоль) и DIEA (2,3 г, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (2,8 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. MS: m/e 308 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия B: N,N-бис(4-метоксибензил)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.

К перемешиваемому раствору 6-хлор-N,N-бис(4-метоксибензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (2,2 г, 5,4 ммоль) в бутиловом спирте (10 мл), добавляли бутанолат натрия (50 мл, 4M в бутиловом спирте). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (2 г, 85,8%) в виде белого твердого вещества. MS: m/e 437 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия C: 8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбальдегид.

В круглодонную колбу на 100 мл добавляли ДМФА (5 мл), к ДМФА при 0°C добавляли POCl<sub>3</sub> (900 мг, 5,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К этому раствору добавляли N,N-бис(4-метоксибензил)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин (300 мг, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением продукта (300 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. MS: m/e 475 (M+1).

Стадия D: (8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанол.

К перемешиваемому раствору 1-(4-бромбензил)пирролидина (140 мг, 0,55 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота, добавляли по каплям n-BuLi (1,6M в гексане, 0,93 ммоль, 0,58 мл). После перемешивания в течение 50 мин, медленно добавляли раствор 8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбальдегида (150 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (15 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме, получая продукт (60 мг, 25,6%). MS: m/e: 636 (M+1)<sup>+</sup>.

Стадия E: 6-бутоксигидрокси-3-(4-(пирролидин-1-илметил)бензил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.

Раствор (8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(4-(пирролидин-1-илметил)фенил)метанола (60 мг, 0,09 ммоль) в ТФУ (3 мл) и Et<sub>3</sub>SiH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и Et<sub>3</sub>SiH. К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (5 мг, 14,2%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,83 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, J=7,5 Гц, 2H), 7,30 (d, J=7,7 Гц, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,29 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,20 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,85 (t, J=7,3 Гц, 3H) м.д. MS: m/e 380 (M+1)<sup>+</sup>.

Соединение C5: 6-бутоксигидрокси-3-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин.

Стадия A: трет-бутил 4-(5-((8-(бис(4-метоксибензил)амино)-6-бутоксигидроксиимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)(гидрокси)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(5-бром-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (180 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденному до -78°C и в атмосфере азота по каплям добавля-

ли  $n\text{-BuLi}$  (1,6М в гексане, 0,99 ммоль, 0,618 мл). После перемешивания в течение 50 мин, медленно добавляли раствор 8-(бис(4-метоксibenзил)амино)-6-пропоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбальдегида (201 мг, 0,66 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме, получая продукт (120 мг, 24,2%). МС:  $m/e$ : 752 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: 6-бутокси-3-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-амин.

Раствор трет-бутил 4-(5-((8-(бис(4-метоксibenзил)амино)-6-бутоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)(гидрокс)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (120 мг, 0,16 ммоль) в ТФУ (3 мл) и  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ТФУ и  $\text{Et}_3\text{SiH}$ . К остатку добавляли ТФУ (5 мл) и перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая продукт (10 мг, 15,8%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,68 (br,s, 2H), 8,14-8,10 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 4,24 (br,s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,26-3,14 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,33-1,27 (m, 2H), 0,86 (t,  $J=7,6$ , 3H) м.д. МС:  $m/e$  396 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Соединение С6: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Стадия А: 2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло [3,2-*d*]пиримидин.

К раствору 2,4-дихлор-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидина (3,76 г, 20 ммоль) в ДМФА (40 мл), добавляли DIPEA (4,2 мл, 24 ммоль) и (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (4,3 мл, 24 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (5 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл  $\times$  5). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением целевого соединения (3 г, 47%) в виде белого твердого вещества. МС:  $m/e$  318 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Водный раствор аммиака (20 мл) добавляли к раствору 2,4-дихлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидина (5 г, 15,8 ммоль) в пропан-2-оле (20 мл), реакционную смесь перемешивали в автоклаве при 95°C в течение 7 ч, экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (25 мл  $\times$  4). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением целевого соединения (3,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества. МС:  $m/e$  299 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия С: 2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Смесь 2-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (3 г, 10 ммоль) и  $n\text{-BuONa}/n\text{-BuOH}$  (20%, 9,6 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Раствор гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (20 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (3,3 г, 95%). МС:  $m/e$  337 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия D: 2-бутокси-5Н-пирроло [3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

Смесь 2-бутокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (3,3 г, 10 ммоль) и  $\text{CF}_3\text{COOH}$  перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный раствор экстрагировали ЭА (20 мл  $\times$  3). Собранный органический слой промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (1,53 г, 74%). МС:  $m/e$  207 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия Е: трет-бутил 4-(5-((4-амино-2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)(гидрокс)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

Смесь 2-бутокси-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (206 мг, 1 ммоль), трет-бутил 4-(5-формил-3-метилпиридин-2-ил)пиперазина-1-карбоксилата (458 мг, 1,5 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (166 мг, 1,5 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный раствор экстрагировали ЭА (25 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукт а (203 мг, 40%) МС:  $m/e$  512 ( $M+1$ )<sup>+</sup>.

Стадия F: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.

К перемешиваемому раствору продукта стадии А (206 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) при минус 15°C добавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0,5 мл) и ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение ночи. Раствор гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Водный раствор экстрагировали ЭА (10 мл  $\times$  4). Собранные органические слои промывали соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и кон-

центрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с получением продукта (82 мг, 41%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,45(s, 1H), 8,04 (d, J=4 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, J=4 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,19 (t, J=4 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,91-2,75 (m, 8H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 2H), 0,93 (t, J=8,0 Гц, 3H) м.д. МС: m/e 396 (M+1)<sup>+</sup>.

Репортерный анализ HEK293-Blue hTLR7.

Клеточная линия HEK-Blue-hTLR7 (Invivogen, номер по каталогу hkb-htlr7) конструировали таким образом, чтобы экспрессия секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) индуцировалась активацией NF- $\kappa$ B и AP-1 посредством стимуляции человеческого TLR7 агонистами TLR7.

Клетки HEK-Blue-hTLR7 высевали с плотностью  $4 \times 10^4$  клеток/лунку в объеме 180 мкл в 96-луночный планшет в среде DMEM (номер по каталогу 11965-092) с добавлением 10 об./об.% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (Gibco, 10099-1441), 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Gibco, 15140122), содержащая 50 Ед/мл пенициллина, 50 мг/мл стрептомицина и 10% (об./об.) термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки. Клетки осаждали в течение 5 ч, затем обрабатывали возрастающими количествами тестируемых соединений при 37°C в течение 24 ч. Затем 20 мкл супернатанта из каждой лунки инкубировали с 180 мкл раствора субстрата Quanti-blue при 37°C в течение от 10 до 30 мин до определения активности SEAP при от 620 до 655 нм с применением спектрофотометра. Величину EC50 для каждого соединения рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism с применением сигмоидальной функции зависимости реакции от дозы.

Стимуляцию TLR7 определяли с помощью HEK-Blue Detection.

Данный анализ был разработан для изучения стимуляции человеческого белка TLR7 в модельной линии клеток HEK-Blue hTLR7 путем мониторинга активации NF- $\kappa$ B. Клетки HEK-Blue hTLR7 получали путем котрансфекции гена hTLR7 и оптимизированного репортерного гена секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) в клетки HEK293. Репортерный ген SEAP помещали под контроль минимального промотора IFN- $\beta$ , слитого с пятью сайтами связывания NF- $\kappa$ B и AP-1. Стимуляция лигандом TLR7 активирует NF- $\kappa$ B и AP-1, которые индуцируют экспрессию SEAP. Уровни SEAP можно легко определить с помощью HEK-Blue Detection, среды для культивирования клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP в реальном времени. HEK-Blue Detection содержит все питательные вещества, необходимые для роста клеток и особый цветной субстрат SEAP. Гидролиз субстрата с помощью SEAP дает пурпурный/синий цвет, который можно измерить с помощью спектрофотометра.

При выращивании до значения от 50 до 80% слияния клетки HEK-Blue hTLR7 высевали в 96-луночный планшет (costar 3599) при плотности 40000 клеток/лунку. Затем добавляли соединения с серийными разведениями по 10 точкам с диапазоном конечных концентраций от 0,04 до 10 мкМ при обнаружении 0,1% ДМСО/HEK-Blue. Затем планшеты инкубировали в течение 16 часов при 37°C в 5%  $\text{CO}_2$  и перемешивали на вортексе в течение 30 секунд перед измерением. Оптическую плотность при от 620 до 655 нм считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. EC50 для каждого соединения определяли путем вычисления процентов максимальной активации, идентифицированной с помощью резиквиода.

Таблица 1. Соединения серии В ("D" относится к EC50 более 10 мкмоль, В1-В232 протестировали с помощью анализа QUANTI-BLUE, В233-В247 протестировали с помощью HEK-Blue Detection)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
В1	501	В2	434
В3	327	В4	D
В5	1225	В6	421
В7	2384	В8	136
В9	345	В10	417
В11	247	В12	44
В13	48	В14	96
В15	509	В16	1441

## 046562

B17	149	B18	171
B19	227	B20	7991
B21	115	B22	496
B23	487	B24	210
B25	D	B26	295
B27	971	B28	302
B29	D	B30	D
B31	D	B32	66
B33	218	B34	D
B35	D	B36	182
B37	148	B38	D
B39	465	B40	908
B41	600	B42	D
B43	D	B44	6657
B45	418	B46	960
B47	462	B48	4770
B49	124	B50	151
B51	D	B52	D
B53	803	B54	158
B55	196	B56	422
B57	3801	B58	3248
B59	20	B60	50
B61	660	B62	D
B63	900	B64	448
B65	26	B66	146
B67	336	B68	106
B69	313	B70	212
B71	31	B72	493
B73	532	B74	73
B75	121	B76	94
B77	311	B78	47
B79	505	B80	242
B81	4438	B82	431
B83	D	B84	1001

## 046562

B85	1363	B86	202
B87	435	B88	61
B89	D	B90	2361
B91	150	B92	464
B93	641	B94	13
B95	4381	B96	17
B97	163	B98	1127
B99	926	B100	D
B101	425	B102	464
B103	7958	B104	D
B105	177	B106	71
B107	185	B108	159
B109	161	B110	43
B111	9,8	B112	37
B113	447	B114	168
B115	190	B116	1191
B117	62	B118	3,7
B119	D	B120	D
B121	31	B122	2,6
B123	1,9	B124	51
B125	2,5	B126	22
B127	56	B128	41
B129	D	B130	38
B131	98	B132	48
B133	5,6	B134	6
B135	22	B136	4979
B137	4,1	B138	5,5
B139	88	B140	8,7
B141	154	B142	45
B143	7,8	B144	D
B145	8	B146	10
B147	2,2	B148	6,5
B149	6,3	B150	2,5
B151	3	B152	56

## 046562

B153	49	B154	1,6
B155	8,3	B156	9,7
B157	667	B158	6,5
B159	48	B160	25
B161	11	B162	8
B163	2,5	B164	4,1
B165	7	B166	2,6
B167	497	B168	124
B169	2,9	B170	29
B171	NA	B172	260
B173	2,3	B174	48
B175	3,3	B176	8,6
B177	N.D.	B178	17
B179	38	B180	270
B181	7,8	B182	NA
B183	93	B184	3,6
B185	25	B186	4,9
B187	29	B188	3,6
B189	19	B190	4,4
B191	7,9	B192	2680
B193	902	B194	80
B195	2,8	B196	5,7
B197	3,9	B198	4,1
B199	8,1	B200	25
B201	28	B202	15
B203	NA	B204	7,3
B205	6,5	B206	5610
B207	56	B208	7,4
B209	9,2	B210	12
B211	7,7	B212	6,2
B213	2,6	B214	23
B215	4,2	B216	1080
B217	2440	B218	46
B219	2,4	B220	3,6

B221	3,9	B222	60
B223	6	B224	5,1
B225	26	B226	46
B227	25	B228	37
B229	14	B230	4,8
B231	4,1	B232	31
B233	18,4	B234	5,3
B235	63	B236	648
B237	8,5	B238	6,7
B239	3,3	B240	1
B241	5,5	B242	9,8
B243	35	B244	12
B245	2,5	B246	10,9
B247	0,6		

Таблица 2. Соединения серии С ("D" относится к EC50 более 10 мкмоль, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> протестировали с помощью анализа QUANTI-BLUE)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
C1	D	C2	D
C3	D	C4	D
C5	D	C6	1075

Стимуляцию TLR8 определяли с помощью HEK-Blue Detection.

Данный анализ был разработан для изучения стимуляции человеческого белка TLR 8 в модельной линии клеток HEK-Blue hTLR8 путем мониторинга активации NF-κB. Клетки HEK-Blue hTLR8 были получены путем котрансфекции гена hTLR8 и оптимизированного репортерного гена секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP) в клетки HEK293. Репортерный ген SEAP помещали под контроль минимального промотора IFN-β, слитого с пятью сайтами связывания NF-κB и AP-1. Стимуляция лигандом TLR 8 активирует NF-κB и AP-1, которые индуцируют экспрессию SEAP. Уровни SEAP можно легко определить с помощью HEK-Blue Detection, среды для культивирования клеток, которая позволяет обнаруживать SEAP в реальном времени. HEK-Blue Detection содержит все питательные вещества, необходимые для роста клеток и особый цветной субстрат SEAP. Гидролиз субстрата с помощью SEAP дает пурпурный/синий цвет, который можно измерить с помощью спектрофотометра.

При выращивании до значения от 50 до 80% конфлюэнтности клетки HEK-Blue hTLR7/8 помещали в 96-луночный планшет (costar 3599) при плотности 40000 клеток/лунку. Затем добавляли соединения с серийными разведениями по 10 точкам с диапазоном конечных концентраций от 1 нМ до 10 мкМ при обнаружении 0,1% ДМСО/HEK-Blue. Затем планшеты инкубировали в течение 16 часов при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Оптическую плотность при значении от 620 до 655 нм считывали на приборе BMG PHERAstar FSX. EC50 для каждого соединения определяли путем вычисления процентов максимальной активации, идентифицированной с помощью резиквинода или мотолимода.

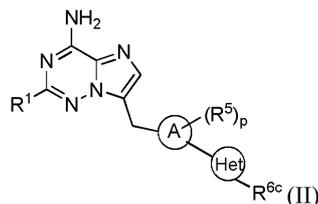
Таблица 3. Соединения для клеток НЕК-Blue hTLR8 ("D" относится к EC50 более 10 мкмоль)

Номер соединения	EC50 (нмоль)	Номер соединения	EC50 (нмоль)
B21	250	B118	197
B122	262	B123	310
B140	530	B147	D
B165	150	B190	D
B195	D	B213	D
B219	D	B233	D
B234	451	B235	3632
B236	D	B238	169
B239	122	B240	1510
B241	445	B242	74
B243	365	B244	D
B245	485	B246	D
B247	D		

Хотя настоящее изобретение описано в связи с конкретными вариантами осуществления, изложенными выше, многие их альтернативы, модификации и другие вариации будут очевидны для специалистов в данной области техники. Предполагается, что все такие альтернативы, модификации и вариации находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$ ,  $-NR^{1a}R^{1b}$ ,  $-COR^{1a}$ ,  $-C(=O)NR^{1a}R^{1b}$  или  $-C_{1-8}$ алкил, где указанный  $-C_{1-8}$ алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{1d}$ ,

$R^{1a}$  и  $R^{1b}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1-8}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл или арил, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ алкила, циклоалкила, гетероцикла или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена,  $-C_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного  $R^{1e}$ , циклоалкила, необязательно замещенного  $R^{1e}$ , гетероцикла, необязательно замещенного  $R^{1e}$ , арила, необязательно замещенного  $R^{1e}$ ,  $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ , где  $n$  представляет собой число от 3 до 10, или  $-OR^{1f}$ ,

где  $R^{1e}$  представляет собой галоген, гидроксильную группу, алкиламино или  $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный галогеном,

где  $R^{1f}$  представляет собой  $-C_{1-8}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен  $-C_{1-4}$ алкилом или галогеном,

$R^{1d}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкиламино, галоген, галоген- $-C_{1-8}$ алкил,  $-C_{1-8}$ алкил, галоген- $-C_{1-8}$ алкокси,  $-C_{1-8}$ алкокси, циклоалкил, гетероцикл или арил, кольцо A представляет собой арил или гетероарил,

Het представляет собой гетероцикл,

$R^5$  представляет собой галоген, гидроксильную группу,  $-C_{1-8}$ алкил, галоген- $-C_{1-8}$ алкил,  $-C_{1-8}$ алкокси, галоген- $-C_{1-8}$ алкокси или  $-C(=O)OR^{5a}$ , где  $R^{5a}$  представляет собой водород,  $-C_{1-8}$ алкил или галоген- $-C_{1-8}$ алкил,

$p$  представляет собой число, равное 0, 1, 2 или 3,

$R^{6c}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-OR^{6d}$ ,  $-NR^{6d}R^{6e}$ ,  $-COR^{6d}$ ,  $-SO_2R^{6d}$ ,  $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ ,  $-N(R^{6d})C(=O)R^{6e}$ ,  $-C_{1-8}$ алкил или гетероцикл, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ алкила или гетероцикла независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^{6d}$  или  $R^{6e}$  независимо представляют собой водород,  $-C_{1-8}$ алкил, алкенил, циклоалкил, гетероцикл или арил, где каждый из указанных  $-C_{1-8}$ алкила, алкенила, циклоалкила, гетероцикла или арила необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $R^{6g}$ ,

$R^{6g}$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, циано,  $-OR^{6h}$ ,  $-NR^{6h}R^{6i}$ ,

$-\text{COR}^{6h}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6h}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{6h}\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{C}(=\text{NR}^{6h})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{6i}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})\text{NR}^{6i}\text{R}^{6j}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{6h})\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{6i}\text{R}^{6h}$ ,  $-\text{NR}^{6h}\text{SO}_2\text{R}^{6i}$ ,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил,

$\text{R}^{6h}$ ,  $\text{R}^{6i}$  и  $\text{R}^{6j}$  независимо представляют собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил,  $-\text{C}_{1-8}$ алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, где каждый из указанных  $-\text{C}_{1-8}$ алкила, циклоалкила, гетероцикла, арила или гетероарила независимо и необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена,  $-\text{C}_{1-8}$ алкила,  $-\text{C}_{1-4}$ алкокси, гидроксид, нитро,  $-\text{NH}_2$ , алкиламино, диалкиламино или циано;

указанный алкенил представляет собой углеводородную группу, выбранную из линейных и разветвленных углеводородных групп, содержащих по меньшей мере одну двойную связь  $\text{C}=\text{C}$  и от 2 до 8 атомов углерода;

указанный циклоалкил представляет собой углеводородную группу, выбранную из насыщенных циклических углеводородных групп, включающих моноциклические и бициклические и трициклические группы и содержащих от 3 до 12 атомов углерода;

указанный арил представляет собой фенил;

указанный гетероарил представляет собой группу, выбранную из

5-, 6- или 7-членных ароматических моноциклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод,

7-12-членных бициклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце, и

11-14-членных трициклических колец, содержащих от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы в качестве члена(ов) кольца, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод и где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один гетероатом присутствует в ароматическом кольце;

указанный гетероцикл представляет собой неароматическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или необязательно окисленной серы, в качестве членов кольца, при этом оставшиеся члены кольца представляют собой углерод, включая моноциклический 4-9-членный гетероцикл, 5-20 членное конденсированное кольцо, 5-14-членное мостиковое кольцо и 5-20-членное спирокольцо;

указанный алкиламино представляет собой  $-\text{NH}(-\text{C}_{1-8}\text{алкил})$ ; и

указанный диалкиламино представляет собой  $-\text{N}(-\text{C}_{1-8}\text{алкил})_2$ .

2. Соединение по п.1, где  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{OR}^{1a}$  или  $-\text{NHR}^{1a}$ , где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой  $-\text{C}_{1-8}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена,  $-\text{C}_{1-8}$ алкила, необязательно замещенного  $\text{R}^{1e}$ , циклоалкила, необязательно замещенного  $\text{R}^{1e}$ , арила, необязательно замещенного  $\text{R}^{1e}$ ,  $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ , где  $n$  представляет собой число от 3 до 10, или  $-\text{OR}^{1f}$ , где  $\text{R}^{1e}$  и  $\text{R}^{1f}$  являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1, где  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{OR}^{1a}$  или  $-\text{NHR}^{1a}$ , где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой разветвленный  $-\text{C}_{4-8}$ алкил, где разветвленный заместитель находится в альфа-положении по отношению к атому кислорода или азота.

4. Соединение по п.1, где  $\text{R}^1$  представляет собой  $-\text{OR}^{1a}$  или  $-\text{NHR}^{1a}$ , где  $\text{R}^{1a}$  представляет собой бутан-2-ил, пентан-2-ил, пентан-3-ил, гептан-2-ил, гептан-3-ил, гептан-4-ил, октан-2-ил, октан-3-ил, октан-4-ил или октан-5-ил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где  $\text{R}^5$  представляет собой галоген, гидроксид,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил,  $-\text{галогенC}_{1-8}$ алкил,  $-\text{C}_{1-8}$ алкокси,  $-\text{галогенC}_{1-8}$ алкокси или  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{5a}$ , где  $\text{R}^{5a}$  представляет собой водород,  $-\text{C}_{1-8}$ алкил или  $-\text{галогенC}_{1-8}$ алкил и  $r$  представляет собой число, равное 0, 1 или 2.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где  $\text{R}^5$  и  $\text{Het-R}^6$  находятся в орто-положениях кольца А.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где кольцо А представляет собой фенил или 5-8-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где  $\text{Het}$  представляет собой моноциклический гетероцикл или конденсированный бициклический гетероцикл, или спиробициклический гетероцикл.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где  $\text{Het}$  представляет собой 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранных из кислорода, азота или необязательно окисленной серы в качестве членов кольца, где  $\text{Het}$  необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями  $\text{R}^{6c}$ .

10. Соединение по п.9, где  $\text{Het}$  представляет собой 5- или 6-членное насыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома азота в качестве членов кольца.

11. Соединение по п.9, где  $\text{Het}$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил, триазолил, азапанил, диазепанил, пиперазинил или морфолино.



спиро[3.5]нонан-2-ил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил, (1R,4R)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

19. Соединение по п.9, где Het представляет собой

1-метилпирролидин-3-ил, пирролидин-1-ил, 3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил или 3-(диметиламино)пирролидин-1-ил, или

пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (4-аминоацетил)пиперазин-1-ил, пиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-1-ил), 4-(3-(диметиламино)пропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(пиперазин-1-ил)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(пиперазин-2-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-акрилоилпиперазин-1-ил, 4-(4-(диметиламино)бутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(5-(диметиламино)пентаноил)пиперазин-1-ил, 3,5-диметилпиперазин-1-ил, 4-(пиперидин-4-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-(2-(N-метилацетамидо)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-(изопропилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(2,4,5-трифторфенилкарбамоил)пиперазин-1-ил, 4-(3,5-диметилпиперазин-1-ил, 4-((2S,3S)-2-амино-3-метилпентаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, 4-этилпиперазин-1-ил, 4-изобутилпиперазин-1-ил, 4-(пирролидин-2-карбонил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-4-метилпентаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-3-метилбутаноил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперазин-1-ил, (S)-2-метилпиперазин-1-ил, (R)-2-метилпиперазин-1-ил, 4-(2-(метиламино)этил)пиперазин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперазин-1-ил, 4-(2-амино-3-фенилпропаноил)пиперазин-1-ил, 4-(пропилсульфонил)пиперазин-1-ил, 4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил или 3-метилпиперазин-1-ил, или

пиперидин-4-ил, 4-(2-(диметиламино)ацетил)пиперидин-1-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-4-ил, 4-метоксипиперидин-1-ил, 4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил, 4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил, (4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил, 4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил, 4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил, 1-фенилэтилтилпиперидин-4-ил, 4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-(диметиламино)пиперидин-1-ил или 4-(диметилкарбамоил)пиперидин-1-ил.

20. Соединение по любому из пп.1-6, где кольцо А представляет собой фенил и метиленовая группа и Het на фенильном кольце находятся в пара-положениях фенильного кольца и указанное фенильное кольцо дополнительно необязательно замещено одним R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> является таким, как определено в каждом из приведенных выше вариантов осуществления.

21. Соединение по любому из пп.1-6, где кольцо А представляет собой пиридил и метиленовая группа и Het на пиридилном кольце находятся в пара-положениях пиридилного кольца и указанное пиридилное кольцо дополнительно необязательно замещено одним R<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> является таким, как определено в каждом из приведенных выше вариантов осуществления.

22. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из соединения В1: 2-бутоксифтор-7-((5-хлор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В2: 2-бутоксифтор-7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В3: 2-бутоксифтор-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В4: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-хлорпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он,

соединения В5: 7-((5-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-метоксиэтокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В6: 2-бутоксифтор-7-((6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В7: 2-бутоксифтор-7-((4-хлор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В8: 2-бутоксифтор-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В9: 2-бутоксифтор-7-((5-фтор-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В10: 2-бутоксифтор-7-((6-(пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В11: 2-бутоксифтор-7-((5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В12: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он,

соединения В13: 2-бутил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,

соединения В14: 1-(4-(4-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)фенил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он,

соединения В15: 2-бутоксифтор-7-((5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В16: 2-бутоксигидро-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В17: 2-бутоксигидро-7-((5-метокси-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В18: N2-бутил-7-(4-(пиперидин-4-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В19: 2-бутоксигидро-7-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В20: 2-бутоксигидро-7-(4-(пиперидин-3-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В21: 2-бутоксигидро-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В22: 2-(изопентилокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В23: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентилокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В24: 2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он,  
соединения В25: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-феноксигидрокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В26: 2-бутоксигидро-7-(3-этоксигидро-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В27: 2-бутоксигидро-7-(4-(пиперазин-1-ил)-3-(трифторметокси)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В28: 2-бутоксигидро-7-((6-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В29: 4-амино-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ол,  
соединения В30: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-фенэтоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В31: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-фенилпропокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В32: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он,  
соединения В33: 2-бутоксигидро-7-((4-метил-5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В34: 2-бутоксигидро-7-((5-метил-6-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В35: 7-((6-(азепан-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В36: 2-бутоксигидро-7-(3-метил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В37: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-(диметиламино)пропан-1-он,  
соединения В38: 2-бутоксигидро-7-((5-метил-6-(октагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В39: 7-((6-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В40: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(пиперазин-1-ил)этан-1-он,  
соединения В41: (4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)(пиперазин-2-ил)метанол,  
соединения В42: 2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этоксигидро)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В43: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(октилокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В44: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксигидроимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он,  
соединения В45: 2-бутоксигидро-7-(3-метокси-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В46: 2-бутоксигидро-7-(3-изопропокси-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В47: 2-бутоксигидро-7-((4-метил-5-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В48: 2-бутоксн-7-((4-метил-6-(пиперазин-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В49: 1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-4-(днметнламо)бутан-1-он,

соеднненн В50: 1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-5-(днметнламо)пнтан-1-он,

соеднненн В51: 2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(пнрролднн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В52: 2-бутоксн-7-((5-метнл-6-морфонопнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В53: 2-бутоксн-7-((2-метнл-6-(пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В54: 2-бутоксн-7-((2-метнл-6-(пнперндн-4-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В55: 2-бутоксн-7-((6-(3,5-днметнлпнперандн-1-ил)-5-метнлпнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В56: (4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)(пнперндн-4-ил)метанон,

соеднненн В57: 1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)этан-1-он,

соеднненн В58: N-(2-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-2-оксоэтнл)-N-метнлацетамнд,

соеднненн В 59: 2-бутоксн-7-((6-(4-((днметнламо)метнл)пнперндн-1-ил)-5-метнлпнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В60: 7-((6-(4-амнопнперндн-1-ил)-5-метнлпнрндн-3-ил)метнл)-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В61: 2-бутоксн-7-(4-(3,5-днметнлпнперандн-1-ил)-3-метнлбензнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В62: 2-метоксн-7-((5-метнл-6-(пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В63: 2-этоксн-7-((5-метнл-6-(пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В64: 2-бутоксн-7-(3-метнл-4-(пнперндн-4-ил)бензнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В65: 7-((5-метнл-6-(пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)-2-(пнтан-2-илоксн)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В66: 2-нзопрроксн-7-((5-метнл-6-(пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В67: (2S,3S)-2-амно-1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-3-метнлпнтан-1-он,

соеднненн В68: (S)-4-амно-2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(4-проллпнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн,

соеднненн В69: (S)-2-амно-1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-4-метнлпнтан-1-он,

соеднненн В70: (S)-2-амно-1-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-3-метнлбутан-1-он,

соеднненн В71: 1-(4-(5-((4-амно-2-(бутнламо)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил)-2-(днметнламо)этан-1-он,

соеднненн В72: 2-(4-(5-((4-амно-2-бутоксннмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-7-ил)метнл)-3-метнлпнрндн-2-ил)пнперандн-1-ил-N,N-днметнлацетамнд,

соеднненн В73: (S)-2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(2-метнлпнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В74: (R)-2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(2-метнлпнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В75: 2-бутоксн-7-((5-метнл-6-(4-(2-(метнламо)этнл)пнперандн-1-ил)пнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В76: 2-бутоксн-7-((6-(4-(2-(днметнламо)этнл)пнперандн-1-ил)-5-метнлпнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В77: 2-бутоксн-7-((5-(пнперндн-4-ил)пнрндн-2-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соеднненн В78: 2-бутоксн-7-((6-(4-(днметнламо)пнперндн-1-ил)-5-метнлпнрндн-3-ил)метнл)нмндзо[2,1-f][1,2,4]тнрндн-4-амн,

соединения В79: 7-((6-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В80: 2-(бут-3-ен-1-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В81: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-3-фенилпропан-1-он,  
соединения В82: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В83: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В 84: N2-метил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В85: N2-изопентил-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В86: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В87: 2-бутокси-7-((6-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В88: 7-((6-(4-аминопиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-бутилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В89: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В90: 2-бутокси-7-(3-изопропил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В91: 7-((6-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В92: 2-бутокси-7-(3-этил-4-(пиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В93: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-пропоксиимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В94: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он,  
соединения В95: 1-(5-((4-амино-2-бутоксимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид,  
соединения В96: N2-бутил-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В97: (R)-2-бутокси-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В98: (R)-2-бутокси-7-(3-метил-4-(3-метилпиперазин-1-ил)бензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В99: 2-бутокси-7-(4-(пиперазин-1-ил)-3-пропоксибензил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В100: 2-((2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ил)окси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В101: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В102: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В103: 2-бутокси-7-((6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В104: 2-бутокси-7-((6-(4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В105: 2-бутокси-7-((6-(3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В106: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В107: 2-бутокси-7-((6-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В108: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В109: 2-бутокси-7-((5-метил-6-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,

соединения В110: 2-бутоксиг-7-((6-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В111: 1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)этан-1-он,  
соединения В112: 2-(вторбутоксиг)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В113: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(2-метилбутоксиг)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В114: 2-бутоксиг-7-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В115: 2-бутоксиг-7-((6-(4-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В116: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(4-фенилэтилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В117: (R)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В118: (S)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В119: 2-(2-(2-метоксиэтоксиг)этоксиг)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В120: 2-((2,5,8,11,14,17-гексаоксанодекан-19-ил)оксиг)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В121: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(4-(пирролидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В122: (S)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В123: (S)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В124: (R)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он,  
соединения В125: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он,  
соединения В126: 2-бутоксиг-7-((6-(4-((диэтиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В127: (R)-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В128: (R)-7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В129: 1-(4-(5-((4-амино-2-бутоксиг)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)октадекан-1-он,  
соединения В130: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В131: 2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(3,9-диазаспиро[5.5]ундекан-3-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В132: (S)-2-бутоксиг-7-((5-метил-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В133: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В134: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В135: N2-бутил-7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В136: 7-((6-(3-аминоазетидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-бутоксигимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В137: 7-((6-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В138: 7-((6-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-N-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В139: 7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-пропилимидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В140: 2-(гексан-3-илокси)-7-((5-метил-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,







соединения В234: 7-((6-(4-((изобутиламино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В235: 2-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-1-ол,  
соединения В236: 1-((4-амино-7-((5-метил-6-(4-((метиламино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)пентан-2-ол,  
соединения В237: 7-((6-(4-((2-метоксиэтил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В238: 7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В239: (S)-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В240: (S)-7-((5-метил-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В241: (S)-7-((5-метокси-6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амин,  
соединения В242: 3-((4-амино-7-((2-фтор-6-(пиперидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)окси)гексан-1-ол,  
соединения В243: (S)-4-((4-амино-2-(пентан-2-илокси)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-1-(пиперидин-4-ил)пиридин-2(1H)-он,  
соединения В244: (S)-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метил(2-(метиламино)этил)амино)этан-1-он,  
соединения В245: (S)-7-((5-метил-6-(4-((метил(2-(метиламино)этил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-N2-(пентан-2-ил)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-2,4-диамин,  
соединения В246: (S)-2-амино-1-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он,  
соединения В247: (S)-2-(4-(5-((4-амино-2-(пентан-2-иламино)имидазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-ол.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

24. Способ модуляции TLR7 (толл-подобный рецептор 7), включающий введение индивидууму соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ лечения заболевания или расстройства у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-22 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве агониста TLR7.

26. Способ по п.25, где заболевание или расстройство представляет собой рак.

