

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 047771

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.09.06

(21) Номер заявки  
202392203

(22) Дата подачи заявки  
2022.03.15

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

## (54) МОДУЛЯТОРЫ STING (СТИМУЛЯТОР ГЕНОВ ИНТЕРФЕРОНА)

(31) 63/162,640; 63/165,459

(32) 2021.03.18; 2021.03.24

(33) US

(43) 2023.12.05

(86) PCT/IB2022/052300

(87) WO 2022/195462 2022.09.22

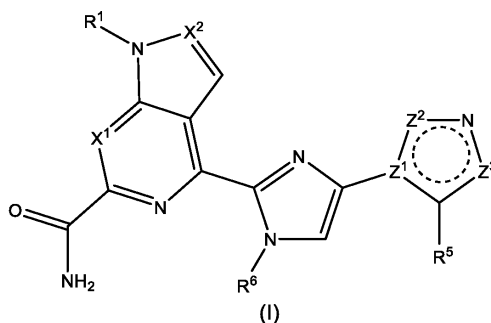
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:  
Гадживала Кетан Сатиш, Ху Чань  
Ву, Джалаи Мехран, Пэтмэн Райан  
Ллойд, Жуй Юджин Юаньцзинь, Сунь  
Цзяньминь, Уайтс Мартин Джеймс  
(US)

(74) Представитель:  
Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В.  
(RU)

(56) BERGER GILLES ET AL.: "Pharmacological Modulation of the STING Pathway for Cancer Immunotherapy", TRENDS IN MOLECULAR MEDICINE, vol. 25, no. 5, 1 May 2019 (2019-05-01), pages 412-427, XP085669252, ISSN: 1471-4914, DOI:10.1016/J.MOLMED.2019.02.007 table 1  
WO-A1-2017175156  
WO-A1-2021059136

(57) Предложены соединения общей формулы (I):



и их фармацевтически приемлемые соли, способы получения этих соединений, композиции, содержащие эти соединения, и применение этих соединений в качестве модуляторов STING (стимулятор генов интерферона).

B1

047771

047771

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения или их соли, и к соединениям для применения в качестве лекарственного средства. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению являются полезными для лечения или облегчения заболеваний или состояний, таких как воспалительные заболевания и состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, аномальный рост клеток, включая рак, и в качестве адъювантов вакцин.

#### Предшествующий уровень техники

Врожденная иммунная система является первой линией защиты, которая инициируется рецепторами распознавания паттерна (PRR) при обнаружении лигандов патогенов, а также молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением. Идентифицируют все большее количество этих рецепторов, которые включают сенсоры двухцепочечной ДНК и уникальных нуклеиновых кислот, называемых циклическими динуклеотидами (CDN). Активация PRR приводит к усилению экспрессии генов, вовлеченных в воспалительный ответ, включая интерфероны 1 типа (IFN и INF), провоспалительные цитокины и хемокины, которые подавляют репликацию патогенов и поддерживают адаптивный иммунитет.

Адаптерный белок STING, также известный как TMEM 173, был идентифицирован как центральная сигнальная молекула в пути запуска врожденного иммунитета в ответ на цитозольные нуклеиновые кислоты. STING имеет решающее значение для ответов на цитозольную ДНК патогенов или хозяина. Активация STING с помощью CDN, инициируемая в ответ на цитозольную ДНК, влечет за собой положительную регуляцию сигнальных путей IRF3 (регуляторный фактор интерферона 3) и NF $\kappa$ B (ядерный фактор  $\kappa$ B), что приводит к индукции интерферона- $\beta$  (INF- $\beta$ ) и других цитокинов (G.N. Barber, "Sting: infection, inflammation and cancer," Nat. Rev. Immun., 2015, 15, pp.760).

CDN были впервые идентифицированы как бактериальные мессенджеры, ответственные за регуляцию целого ряда ответов в прокариотических клетках. Бактериальные CDN, такие как c-di-GMP (циклический димерный гуанозинмонофосфат), представляют собой симметричные молекулы, характеризующиеся двумя 3',5'-фосфодиэфирными связями. Прямая активация STING бактериальными CDN была недавно подтверждена посредством рентгеновской кристаллографии (Burdette D. L. and Vance R. E., Nature Immunology, 2013: 14 19-26). Поэтому бактериальные CDN вызывают интерес в качестве потенциальных адъювантов вакцин (Libanova R. et al., Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176). Совсем недавно было показано, что ответ на цитозольную ДНК включает образование эндогенных CDN с помощью фермента, называемого циклической гуанин-аденин-синтазой (cGAS), с продуцированием новой сигнальной CDN-молекулой млекопитающих, идентифицированной как циклический гуанин-аденинмонофосфат (cGAMP), которая связывается со STING и активирует его. Взаимодействие cGAMP со STING также было продемонстрировано с помощью рентгеновской кристаллографии. В отличие от бактериальных CDN, cGAMP представляет собой несимметричную молекулу, характеризующуюся смешанными 2',5'- и 3',5'-фосфодиэфирными связями. Подобно бактериальным CDN, cGAMP активирует STING, что приводит к индукции интерферонов 1 типа (INF 1 типа). Роль INF 1 типа в ответ на проникновение патогенов точно установлена. Рекombинантный интерферон альфа (IFN $\alpha$ ) был первым одобренным биологическим терапевтическим средством и стал важным средством лечения вирусных инфекций и рака. Известно также, что INF являются мощными модуляторами иммунного ответа, действующими на клетки иммунной системы.

Введение низкомолекулярного соединения, которое может стимулировать врожденный иммунный ответ, включая активацию INF 1 типа и других цитокинов, может стать важной стратегией лечения и предупреждения заболеваний человека, включая вирусные инфекции и рак. Такой тип иммуномодулирующей стратегии перспективен для идентификации соединений, которые могут быть полезны для лечения заболеваний и состояний, таких как воспалительные заболевания и состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, аномальный рост клеток, включая рак, и в качестве адъювантов вакцин.

С учетом его роли в регулировании различных биологических процессов, STING является привлекательной мишенью для модуляции с помощью малых молекул. Сохраняется необходимость в идентификации дополнительных соединений, которые связываются со STING. Сохраняется необходимость в идентификации дополнительных соединений, которые активируют STING. Сохраняется необходимость в идентификации дополнительных соединений, которые имеют приемлемую клеточную проницаемость.

Кроме того, сохраняется необходимость в соединениях, которые связываются со STING и/или активируют его и которые могут быть полезны в качестве терапевтических агентов.

Биодоступность терапевтического агента для человека, включая, например, пероральную биодоступность терапевтического агента для человека, определяется такими факторами, как абсорбция, распределение, метаболизм и свойства выведения терапевтического агента. Сохраняется необходимость в идентификации соединений, которые связываются со STING и/или которые активируют STING и которые являются биодоступными. Сохраняется необходимость в идентификации соединений, которые связыва-

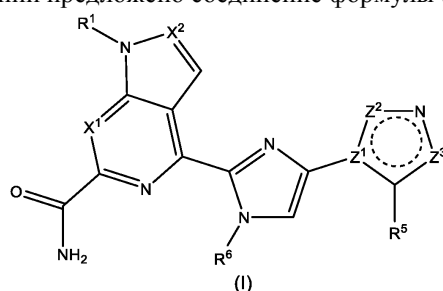
ются со STING и/или которые активируют STING и которые являются биодоступными при пероральном приеме. По существу, сохраняется необходимость в идентификации соединений, которые связываются со STING и/или которые активируют STING и которые обладают соответствующими свойствами, такими как, без ограничения, растворимость, проницаемость, абсорбция, фармакокинетические параметры и тому подобное.

### Краткое изложение сущности изобретения


Настоящее изобретение предоставляет в его части новые соединения и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут связываться со STING, активировать STING и/или индуцировать INF 1 типа и/или другие цитокины и/или ко-стимулирующие факторы при инкубации с дендритными клетками человека (DC), тем самым являясь полезными для лечения или облегчения заболеваний или состояний, таких как воспалительные заболевания и состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, аномальный рост клеток, включая рак, и в качестве адъювантов вакцин.

Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения или соли по изобретению, отдельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными средствами. Настоящее изобретение также предоставляет в его части способы получения новых соединений, солей и их композиций, а также способы их использования.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  выбраны таким образом, что:

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $NR^2$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой N,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $NR^2$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OC_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $-OC_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, цик-

лопропил, циклобутил, оксетанил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В другом аспекте изобретения предложено соединение любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретения предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в изобретение включен способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения любой из описанных здесь формул или его фармацевтически приемлемой соли.

Кроме того, воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ повышения активности STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь; и/или способ повышения уровней интерферона-бета у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В одном воплощении млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Также дополнительные воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ активации STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. Также предложен способ стимулирования врожденного иммунного ответа у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В одном воплощении млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

### Подробное описание изобретения

Если не оговорено особо, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, рассматриваемые ниже. Переменные, определенные в этом разделе, такие как R, X, n и тому подобные, приведены только в качестве ссылки в этом разделе и не предназначены иметь то же значение, когда могут быть использованы за пределами этого раздела определений. Кроме того, многие из определенных здесь групп могут быть возможно замещены. Перечень типичных заместителей в этом разделе определений является иллюстративным и не предназначен для ограничения заместителей, определенных в этом описании и формуле изобретения.

Как используется здесь, единственная форма включает ссылки на множественную форму, если не указано иное. Например, заместитель включает один или более заместителей.

"Алкокси" относится к -О-алкилу, где алкил, если не определено иное, предпочтительно представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> или C<sub>1</sub> алкил, и может быть выражен, например, как -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

"Алкил" относится к насыщенному моновалентному алифатическому углеводородному радикалу, включающему группы с прямой и разветвленной цепью из, если не определено иное, 1-20 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>алкил"), предпочтительно 1-12 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>алкил"), более предпочтительно 1-8 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкил"), или 1-6 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил"), или 1-4 атомов углерода ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил (также известный как 2-пропил), н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. В частности, если не определено иное, типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксид, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбоксы, О-карбоксы, нитро, оксо, тиоксо, амино и -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, где R<sup>x</sup> и R<sup>y</sup> представляют собой, например, водород, алкил, циклоалкил, арил, карбонил, ацетил, сульфонил, трифторметансульфонил и, взятые вместе, пяти- или шестичленное гетероалициклическое кольцо. "Галогеналкил" относится к алкилу, имеющему один или более чем один галогеновый заместитель. В некоторых воплощениях галогеналкил имеет 1, 2, 3, 4, 5 или 6 галогеновых заместителей. В некоторых воплощениях галогеналкил имеет 1, 2 или 3 галогеновых заместителя. В некоторых воплощениях галогеналкил представляет собой фторалкил.

"Алкилен" относится к двухвалентной углеводородной группе, имеющей указанное число атомов углерода, которые могут связывать две другие группы вместе. В некоторых воплощениях алкилен представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, где n равен 1-8. В некоторых воплощениях n равен 1-4. В некоторых воплощениях n равен 1-2. Где указано, алкилен может также быть замещен другими группами. Типичные группы заместителей включают те же группы, которые описаны здесь как подходящие для алкила. Открытые валентности алкилена необязательно должны находиться на противоположных концах цепи. Когда алки-

леновая группа описана как возможно замещенная, заместители включают те, которые обычно присутствуют на алкильных группах, как описано здесь. Например, "C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен" относится к -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -CH(CH<sub>3</sub>)-, который может быть замещенным или незамещенным, как определено здесь.

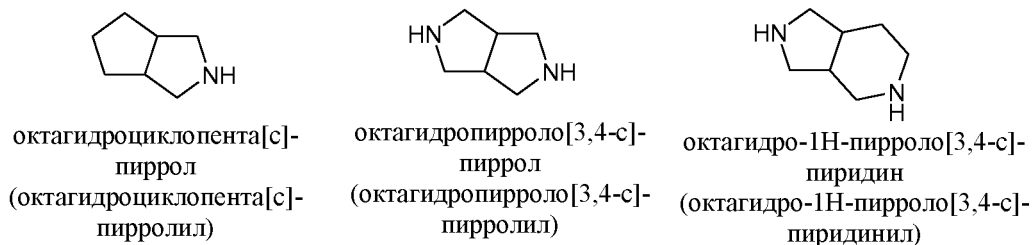
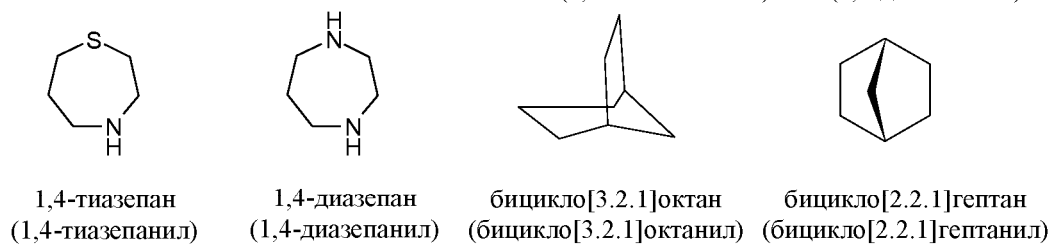
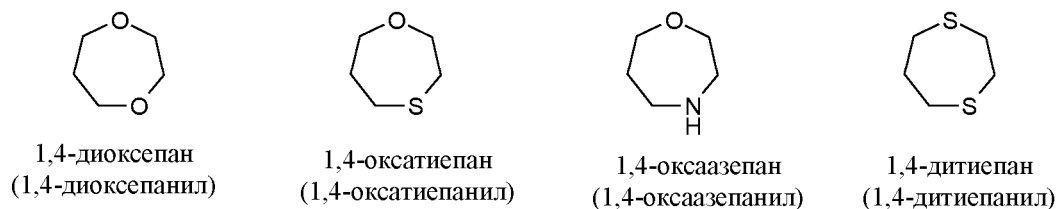
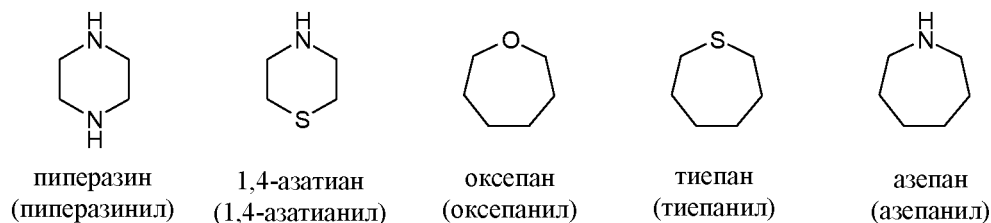
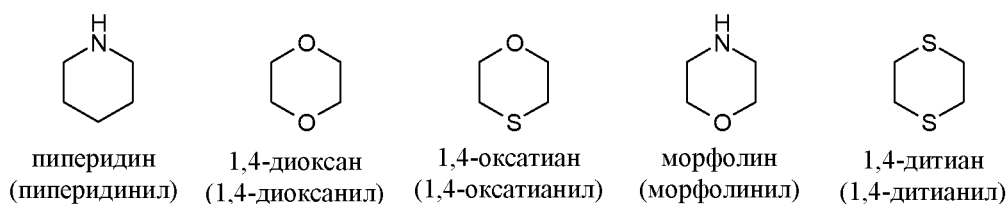
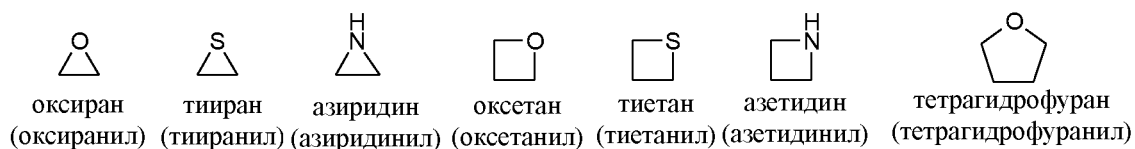
"Амино" относится к группе -NH<sub>2</sub>.

"Циано" относится к группе -C≡N. Циано может быть выражен как -CN.

Термины "циклоалкил" или "карбоциклический", используемые здесь взаимозаменяемо, относятся к неароматической моноциклической, конденсированной или мостиковой бициклической или трициклической карбоциклической кольцевой группе, содержащей, в некоторых воплощениях, от трех до десяти атомов углерода. Как определено здесь, циклоалкильная группа может возможно содержать одну или две двойные связи. Термин "циклоалкил" также включает спироциклические карбоциклические группы, в том числе многокольцевые системы, соединенные общим атомом. Термины "C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил", "C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкил" и "C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил" содержат от трех до десяти, от трех до семи, от трех до шести, от трех до пяти, от трех до четырех и от пяти до семи атомов углерода, соответственно. Циклоалкильные группы включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, октагидропенталенил, октагидро-1H-инденил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[5.2.0]нонанил, адамантанил, циклогексадиенил, адамантанил, циклогептанил, циклогепатриенил и тому подобное. Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные группы заместителей включают те же группы, которые описаны здесь как подходящие для алкила.

"Галоген" или префикс "галогено" относится к фтору, хлору, бром и йоду. В некоторых воплощениях галоген или галогено относится к фтору или хлору. В некоторых воплощениях галоген или галогено относится к фтору.

Термины "гетероциклический", "гетероциклический" или "гетероалициклический", которые могут быть использованы здесь взаимозаменяемо, относятся к неароматической моноциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, конденсированной или мостиковой бициклической, трициклической или спироциклической кольцевой группе, содержащей, в некоторых воплощениях, всего от трех до десяти кольцевых атомов, от трех до семи кольцевых атомов или от четырех до шести кольцевых атомов, где один, один или два, от одного до трех или от одного до четырех кольцевых атома являются гетероатомами. Указанные гетероатомы независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и где атом серы может быть возможно окислен с одним или двумя атомами кислорода, при этом остальные кольцевые атомы являются атомами углерода, при условии что такие кольцевые системы не могут содержать два соседних атома кислорода или два соседних атома серы. Гетероциклическое кольцо также может быть замещено группой оксо (=O) по любому доступному атому углерода. Кольца также могут иметь одну или более двойных связей. Гетероциклические кольца могут быть конденсированы с одним или более другими гетероциклическими или карбоциклическими кольцами, которые могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими. Кроме того, такие группы могут быть связаны с остальной частью соединения согласно раскрытым здесь воплощениям либо через атом углерода, либо через гетероатом, если это возможно. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения:



Гетероциклическая группа может быть замещенной. Типичные группы заместителей включают те, которые описаны здесь как подходящие для алкила, арила или гетероарила. В дополнение, атомы N кольца могут быть возможно замещены группами, подходящими для амина, например, заместители алкил, ацил, карбамоил, сульфонил.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к группе -OH.

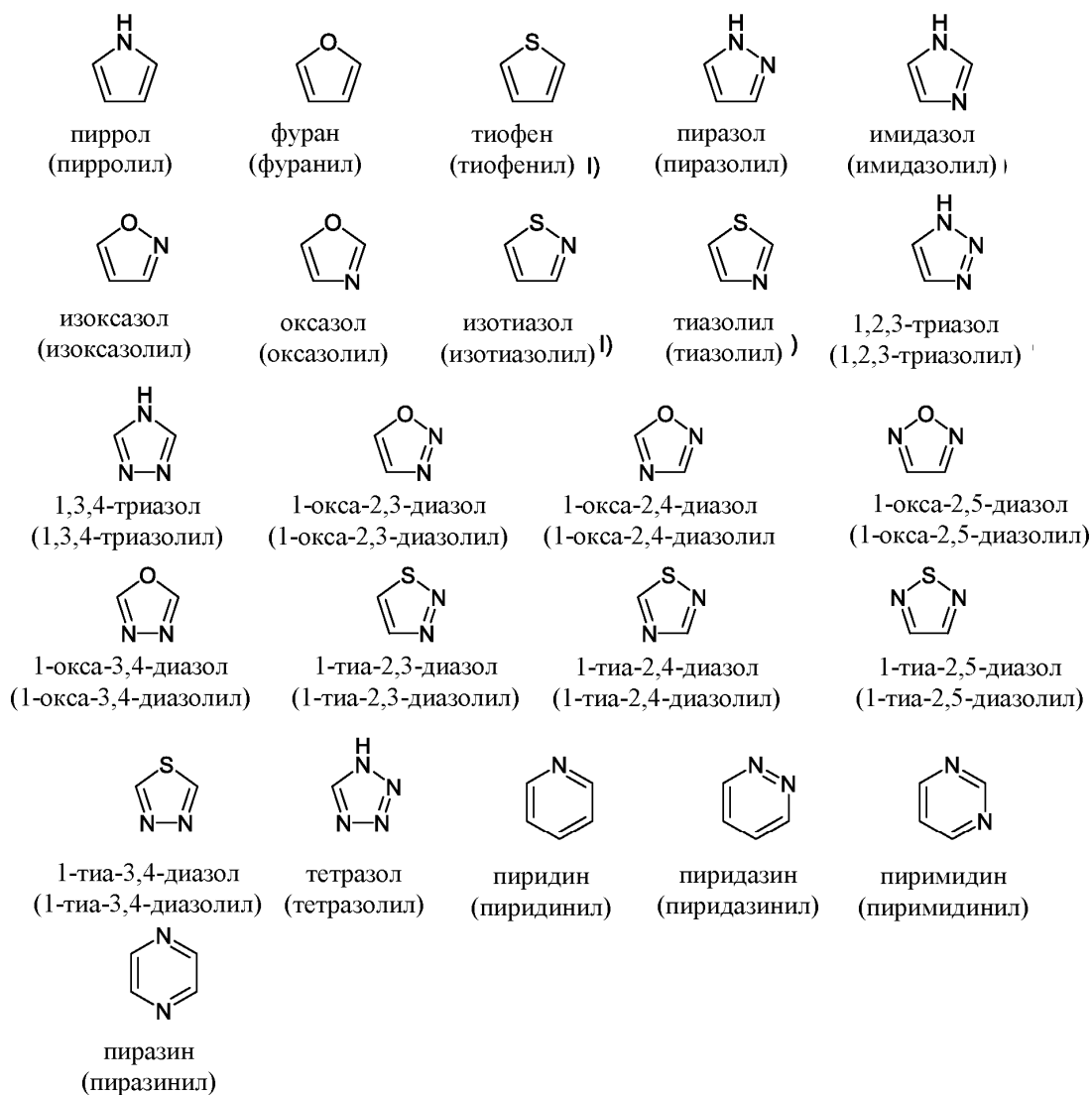
"Оксо" относится к группе =O.

"Тиоксо" относится к группе =S.

"Арил" или "ароматический" относится к возможно замещенной моноциклической, биарильной или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, обладающей хорошо известными характеристиками ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную пи-электронную систему. Обычно арильные группы содержат от 6 до 20 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>арил") в качестве членов кольца, предпочтительно от 6 до 14 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил") или более предпочтительно от 6 до 12 атомов углерода ("C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>арил"). Конденсированные арильные группы могут включать арильное кольцо (например, фенильное кольцо), конденсированное с другим арильным кольцом или конденсированное с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных арильных кольцевых системах может быть атом С ароматической части или атом С или N неароматической части кольцевой системы. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной, как дополнительно описано здесь.

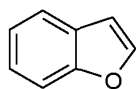
Подобным образом, "гетероарил" или "гетероароматический" относится к моноциклической, гетеробиарильной или конденсированной бициклической или полициклической кольцевым системам, обладающим хорошо известными характеристиками ароматичности, которые содержат определенное количество кольцевых атомов и включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Включение гетероатома делает возможной ароматичность 5-членных колец, а также 6-членных колец. Обычно гетероарильные группы содержат от 5 до 20 кольцевых атомов ("5-20-членный гетероарил"), предпочтительно от 5 до 14 кольцевых атомов ("5-14-членный гетероарил") и более предпочтительно от 5 до 12 кольцевых атомов ("5-12-членный гетероарил"). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца, так чтобы ароматичность сохранялась. Так, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом С, в то время как 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом С или N. Примеры незамещенных гетероарильных групп часто включают, без ограничения, пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, бензофуран, бензотиофен, индол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, пурин, триазин, нафтиридин и карбазол. В некоторых воплощениях 5- или 6-членные гетероарильные группы выбраны из группы, состоящей из колец пирролила, фуранила, тиофенила, пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, изотиазолила, тиазолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила. Гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной, как дополнительно описано здесь.

Иллюстративные примеры моноциклических гетероарильных групп включают, без ограничения:

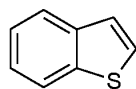


Иллюстративные примеры гетероарильных групп из конденсированных колец включают, без ограничения:

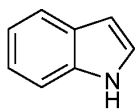




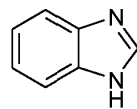
бензофуран  
(бензофуранил)



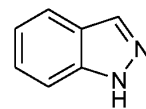
бензотиофен  
(бензотиофенил)



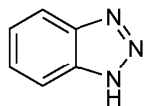
индол  
(индолил)



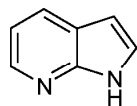
бензимидазол  
(бензимидазол)



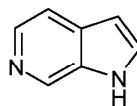
индазол  
(индазол)



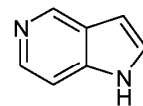
бензотриазол  
(бензотриазол)



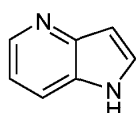
пирроло[2,3-b]пиридин  
(пирроло[2,3-b]пиридинил)



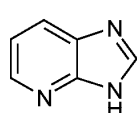
пирроло[2,3-c]пиридин  
(пирроло[2,3-c]пиридинил)



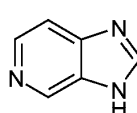
пирроло[3,2-c]пиридин  
(пирроло[3,2-c]пиридинил)



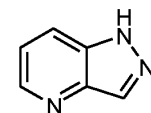
пирроло[3,2-b]пиридин  
(пирроло[3,2-b]пиридинил)



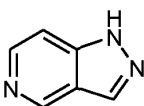
имидазо[4,5-b]пиридин  
(имидазо[4,5-b]пиридинил)



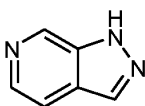
имидазо[4,5-c]пиридин  
(имидазо[4,5-c]пиридинил)



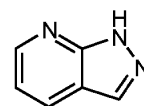
пиразоло[4,3-d]пиридин  
(пиразоло[4,3-d]пиридинил)



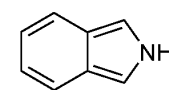
пиразоло[4,3-c]пиридин  
(пиразоло[4,3-c]пиридинил)



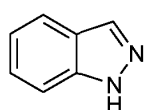
пиразоло[3,4-c]пиридин  
(пиразоло[3,4-c]пиридинил)



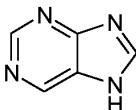
пиразоло[3,4-b]пиридин  
(пиразоло[3,4-b]пиридинил)



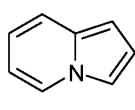
изоиндол  
(изоиндолил)



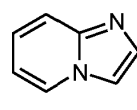
индазол  
(индазол)



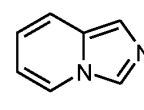
пурин  
(пуринил)



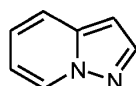
индолизин  
(индолизинил)



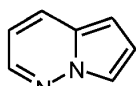
имидазо[1,2-a]пиридин  
(имидазо[1,2-a]пиридинил)



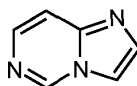
имидазо[1,5-a]пиридин  
(имидазо[1,5-a]пиридинил)



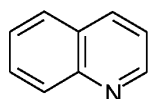
пиразоло[1,5-a]пиридин  
(пиразоло[1,5-a]пиридинил)



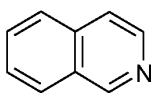
пирроло[1,2-b]пиридазин  
(пирроло[1,2-b]пиридазинил)



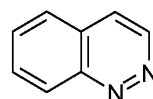
имидазо[1,2-c]пиридин  
(имидазо[1,2-c]пиридинил)



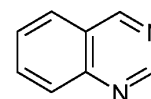
хинолин  
(хинолинил)



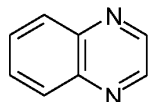
изохинолин  
(изохинолинил)



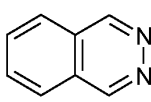
циннолин  
(циннолинил)



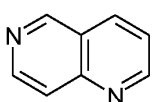
хиназолин  
(азахиназолин) <sup>3)</sup>



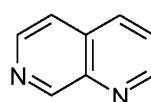
хиноксалин  
(хиноксалинил)



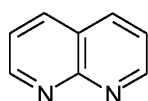
фгалазин  
(фгалазинил) <sup>4)</sup>



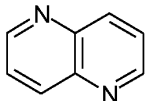
1,6-нафтиридин  
(1,6-нафтиридинил) <sup>1)</sup>



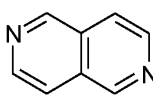
1,7-нафтиридин  
(1,7-нафтиридинил) <sup>1)</sup>



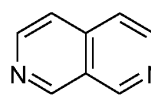
1,8-нафтиридин  
(1,8-нафтиридинил)



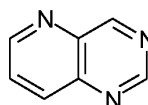
1,5-нафтиридин  
(1,5-нафтиридинил) <sup>1)</sup>



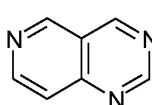
2,6-нафтиридин  
(2,6-нафтиридинил)



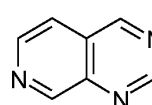
2,7-нафтиридин  
(2,7-нафтиридинил) <sup>1)</sup>



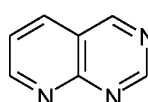
пиридо[3,2-d]пиримидин  
(пиридо[3,2-d]пиримидинил)



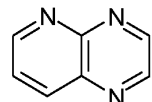
пиридо[4,3-d]пиримидин  
(пиридо[4,3-d]пиримидинил)



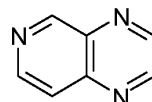
пиридо[3,4-d]пиримидин  
(пиридо[3,4-d]пиримидинил)



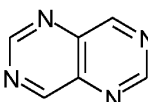
пиридо[2,3-d]пиримидин  
(пиридо[2,3-d]пиримидинил)



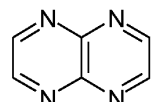
пиридо[2,3-b]пиразин  
(пиридо[2,3-b]пиразинил)



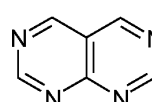
пиридо[3,4-b]пиразин  
(пиридо[3,4-b]пиразинил)



пиримидо[5,4-d]пиримидин  
(пиримидо[5,4-d]пиримидинил)



пиразино[2,3-b]пиразин  
(пиразино[2,3-b]пиразинил)



пиримидо[4,5-d]пиримидин  
(пиримидо[4,5-d]пиримидинил)

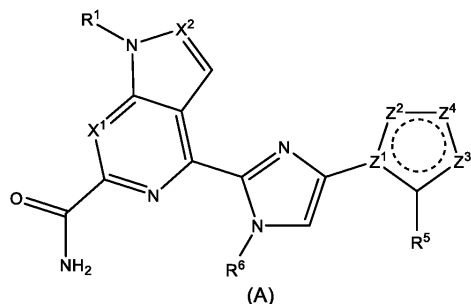
Арильные и гетероарильные группировки, описанные здесь как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами заместителей, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп заместителей может равняться общему количеству атомов водорода в арильной, гетероарильной или гетероциклической группировке, если такое замещение имеет химический смысл и ароматичность сохраняется в случае арильных и гетероарильных колец. Возможно замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклические группы обычно содержат от 1 до 5 возможных заместителей, в некоторых воплощениях от 1 до 4 возможных заместителей, в некоторых воплощениях от 1 до 3 возможных заместителей и в некоторых воплощениях 1-2 возможных заместителя. Типичные группы заместителей включают алкил, арил, гетероарил, гетероалициклическую группу, гидроксильную, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, тиокарбонил, С-карбоксы, О-карбоксы, О-карбамил, N-карбамил, С-амидо, N-амидо, нитро, оксо, тиоксо и амино.

"Возможный" или "возможно" означает, что описываемые далее случаи или обстоятельства могут, но не обязательно, иметь место, и что описание включает случаи, когда случаи или обстоятельства происходят, и случаи, когда это не происходит.


Термины "возможно замещенный" и "замещенный или незамещенный" могут быть использованы взаимозаменяемо для указания на то, что конкретная описываемая группа может не иметь неводородных заместителей (т.е. незамещенный), или группа может иметь один или более неводородных заместителей (т.е. замещенный). Если не указано иное, общее число заместителей, которые могут присутствовать, равно числу атомов Н, присутствующих в незамещенной форме описываемой группы, в той мере, в какой такая замена имеет химический смысл. Там, где возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, например заместители оксо (=O), группа занимает две доступные валентности, так что общее число других заместителей, которые могут быть включены, уменьшается на два. В случае, когда

возможные заместители выбраны независимо из списка альтернатив, выбранные группы могут быть одинаковыми или разными. Например, "гетероциклическая группа, возможно замещенная алкильной группой" означает, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и описание включает случаи, когда гетероциклическая группа замещена алкильной группой, и случаи, когда гетероциклическая группа не замещена алкильной группой. В некоторых воплощениях конкретная группа замещена 1-6 неводородными заместителями. В некоторых воплощениях конкретная группа замещена 1-4 неводородными заместителями. В некоторых воплощениях конкретная группа замещена 1-2 неводородными заместителями. В некоторых воплощениях возможные заместители независимо выбраны из D, галогена, -CN, -NH<sub>2</sub>, -OH, =O, -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, группы -NH(циклопропил), -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> и -OCF<sub>3</sub>.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение формулы (A):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце;

X<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N;

X<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из CH и N;

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, циклопропила, циклобутила, групп C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил) и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, циклопропил, циклобутил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил) или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> выбраны таким образом, что:

Z<sup>1</sup> представляет собой C, Z<sup>2</sup> представляет собой NR<sup>2</sup>, а Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>4</sup>; или

Z<sup>1</sup> представляет собой N, Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>3</sup>, а Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>4</sup>; или

Z<sup>1</sup> представляет собой C, Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>3</sup>, а Z<sup>3</sup> представляет собой NR<sup>2</sup>;

Z<sup>4</sup> представляет собой N или NR<sup>7</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, оксо, amino, -CN, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси, -CN, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил), где -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

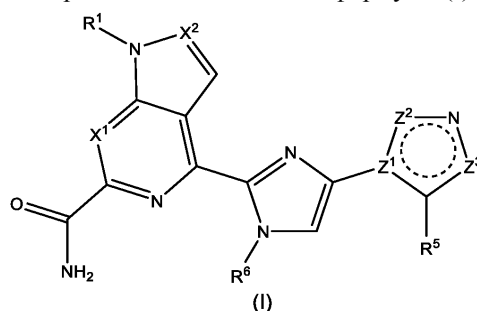
R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил или -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) и C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил), где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклобутил) или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, фенила, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила; и


R<sup>7</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, где C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила.

В некоторых воплощениях  $Z^4$  представляет собой N. В некоторых воплощениях  $Z^4$  представляет собой  $NR^7$ . В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой H. В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых воплощениях  $R^7$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ .

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  выбраны таким образом, что:

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $NR^2$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой N,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $NR^2$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

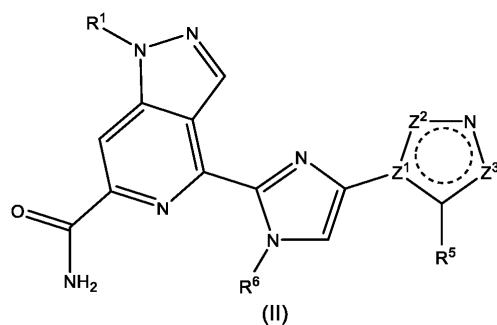
$R^3$  выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OC_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $-OC_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси;


$R^5$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси; и

$R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила.

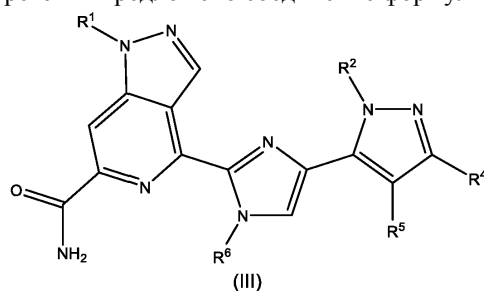
В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

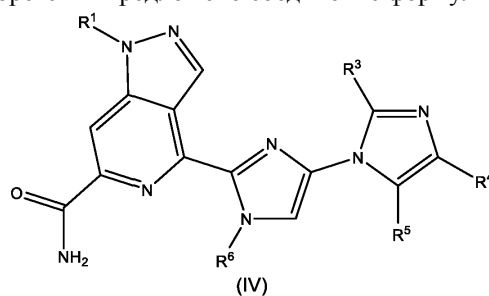
 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце; и где  $R^1$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (III):



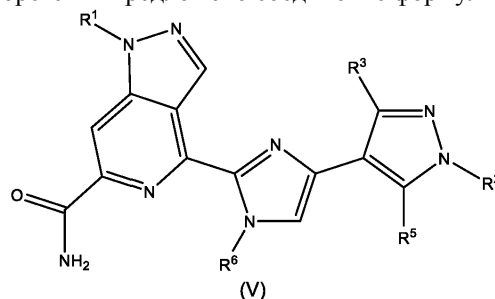
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (IV):



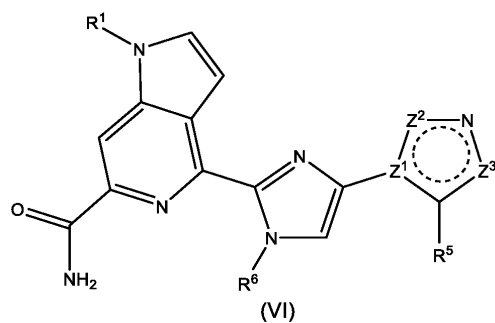
или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (V):




или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

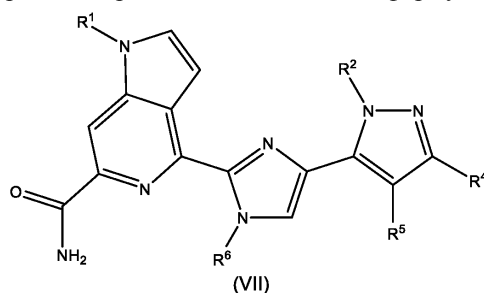
В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (VI):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

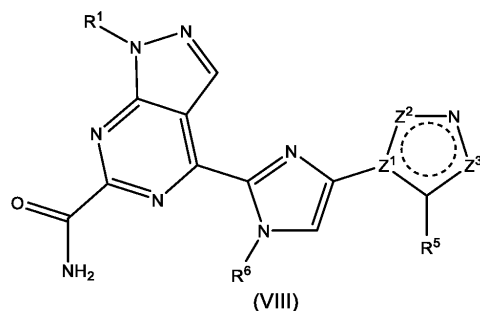
 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце; и где  $R^1$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (VII):




или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

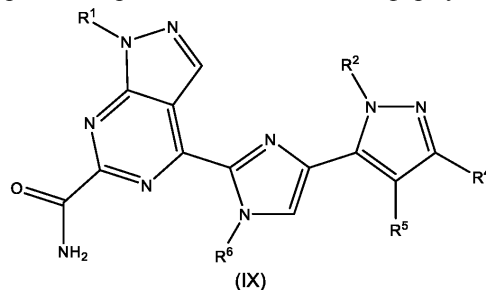
В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (VIII):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

 представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном кольце; и где  $R^1$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (IX):



или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены как для формулы (I).

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли,  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, например  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ . В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли,  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $-CH_3$  и  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ .

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли,  $R^2$  выбран из группы, со-

стоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила и группы C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, например -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, с образованием, например, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> или -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил), например -CH<sub>2</sub>(циклопропил), где C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>алкилен-(циклопропил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub> и группы -CH<sub>2</sub>(циклопропил). В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>2</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>(циклопропил).

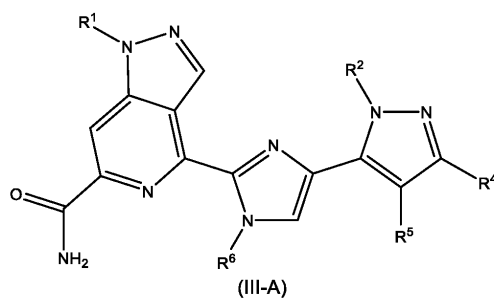
В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил, например -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H и C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, например -CH<sub>3</sub>, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из H и -CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>4</sup> представляет собой H. В некоторых воплощениях R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, галогена, например фтора или хлора, и гидрокси. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из H, хлора и гидрокси. В некоторых воплощениях R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых воплощениях R<sup>5</sup> представляет собой хлор. В некоторых воплощениях R<sup>5</sup> представляет собой гидрокси.

В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, например -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, и циклопропила, где C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил или циклопропил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, например фтора, с образованием, например, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, гидрокси, -CN и -OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила. В одном воплощении соединений по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и циклопропила. В некоторых воплощениях R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>6</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>6</sup> представляет собой -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. В некоторых воплощениях R<sup>6</sup> представляет собой циклопропил.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (III-A):



или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $C_1$ - $C_4$ фторалкил;

$R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $(C_1$ - $C_4$ алкилен)- $OC_1$ - $C_4$ алкил, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $(C_1$ - $C_4$ алкилен)- $OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, оксо и гидроксид;

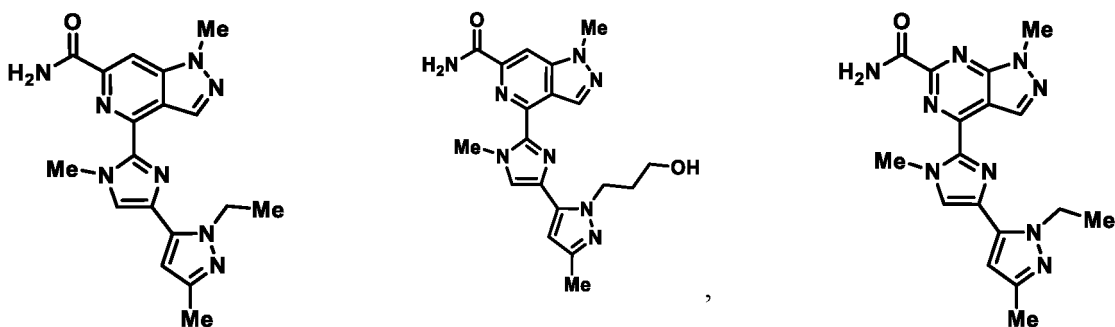
$R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил;

$R^5$  представляет собой H; и

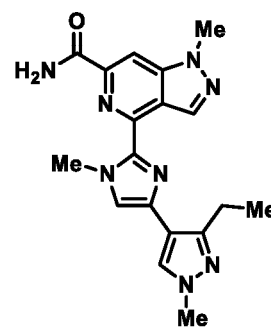
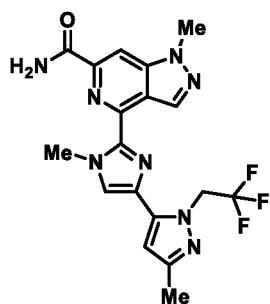
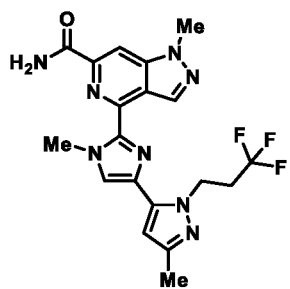
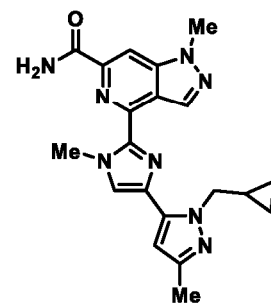
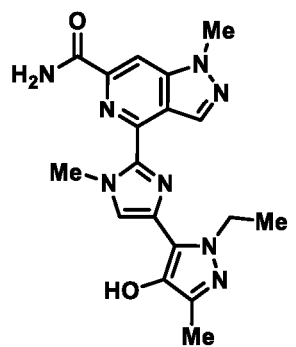
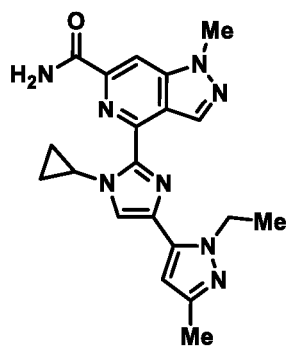
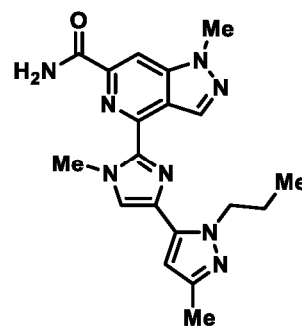
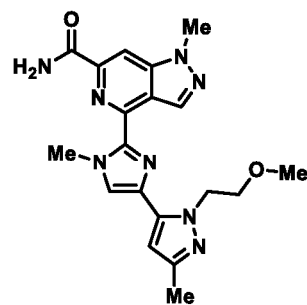
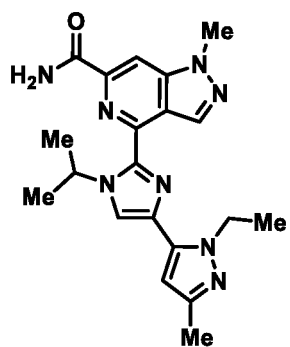
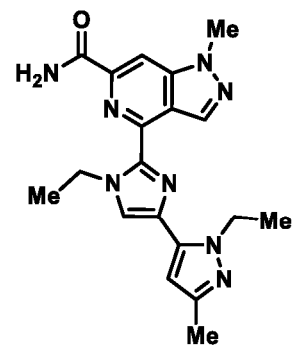
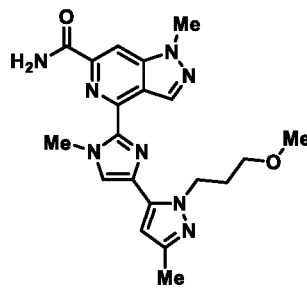
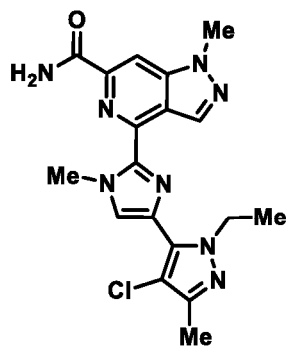
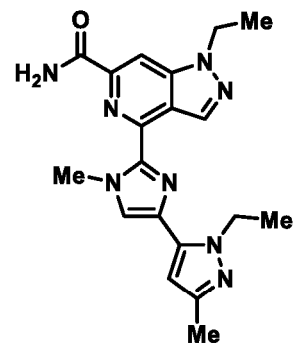
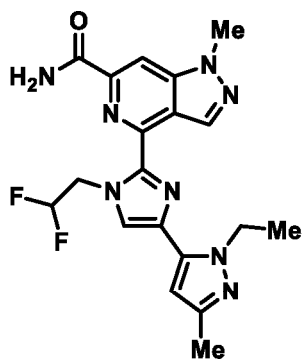
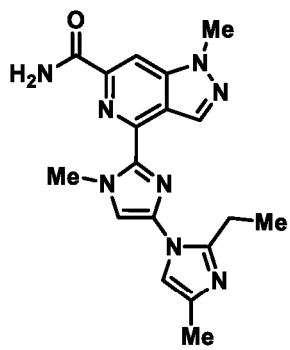
$R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил.

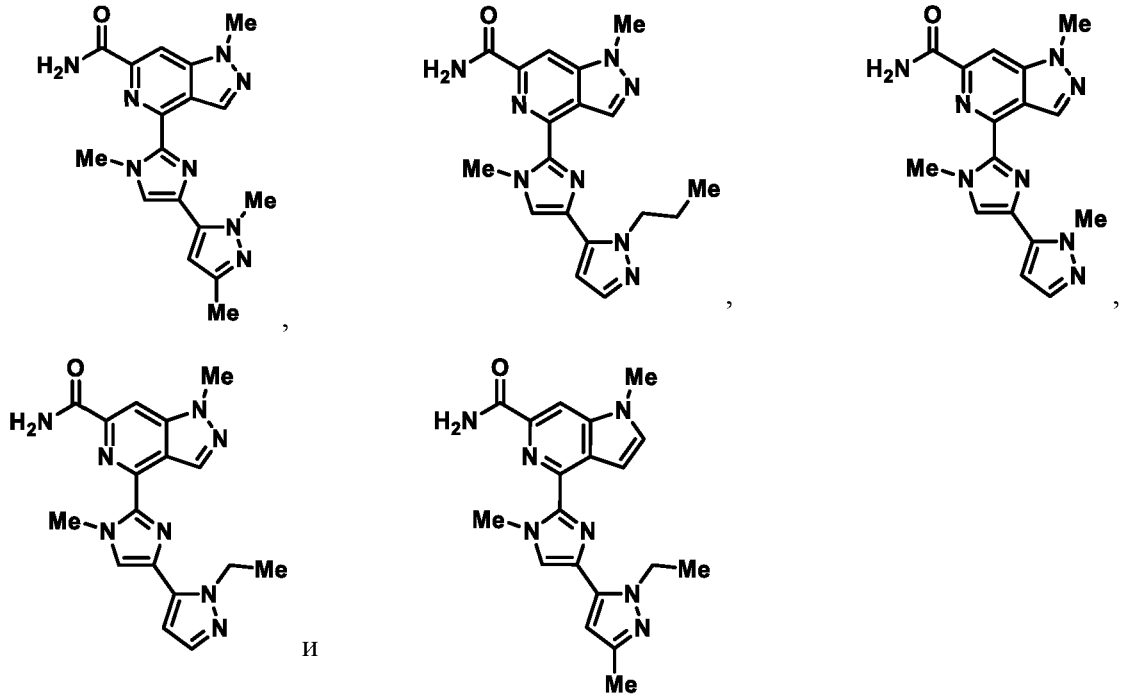
В некоторых воплощениях соединения формулы (III-A)  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ фторалкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ фторалкил. В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CHFCH_3$ ,  $-CF_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,  $-CH_2CHF_2$  или  $-CH_2CF_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$  или  $-CH_2F$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^1$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $(C_1$ - $C_4$ алкилен)- $OC_1$ - $C_2$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$ ,  $-(CH_2)_3OCH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$  или  $-(CH_2)_3OCH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-(CH_2)_2OCH_3$  или  $-(CH_2)_3OCH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_2OCH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^2$  представляет собой  $-(CH_2)_3OCH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^4$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкил. В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$  или  $-CH(CH_3)_2$ . В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$  или  $-CH_2CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых воплощениях  $R^6$  представляет собой  $-CH_2CH_3$ .

Дополнительные воплощения изобретения включают соединение, выбранное из:



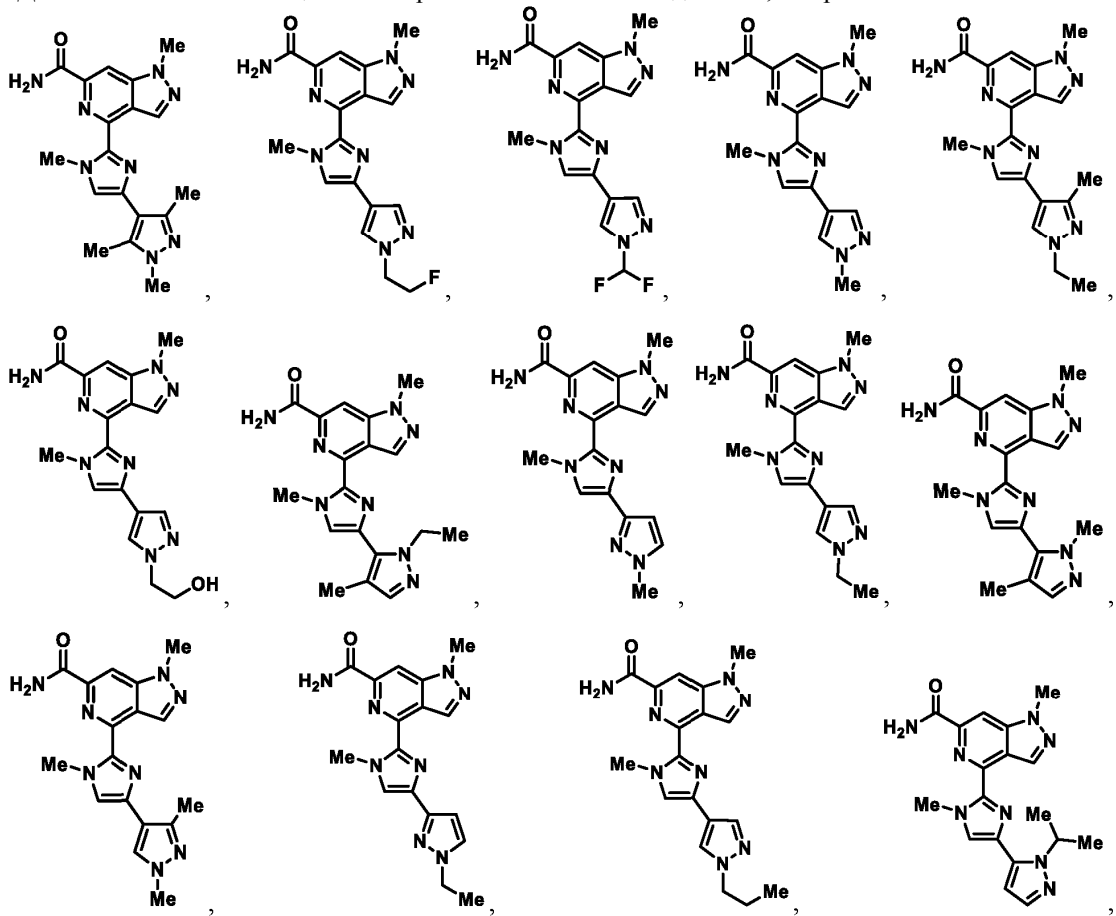


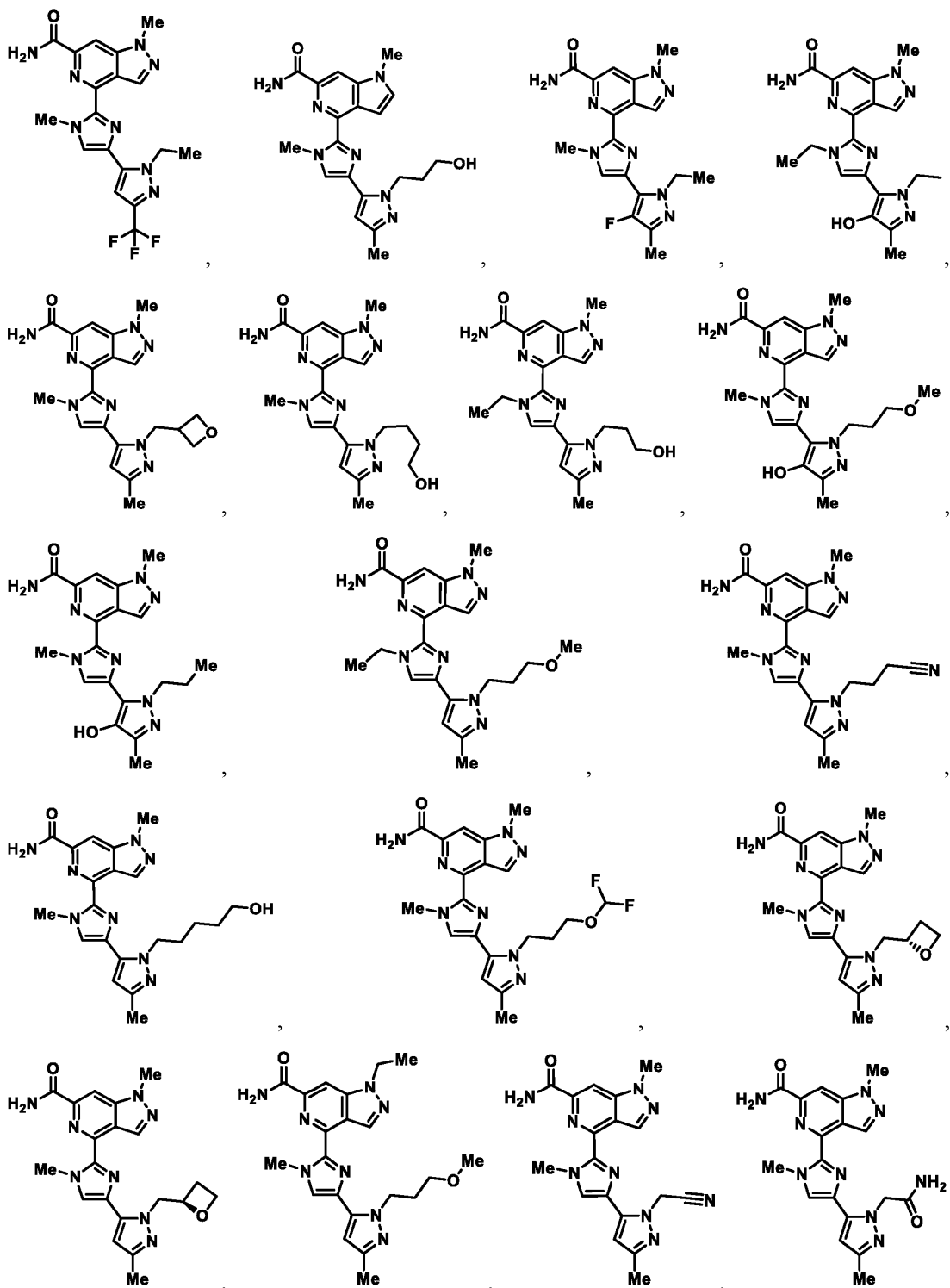


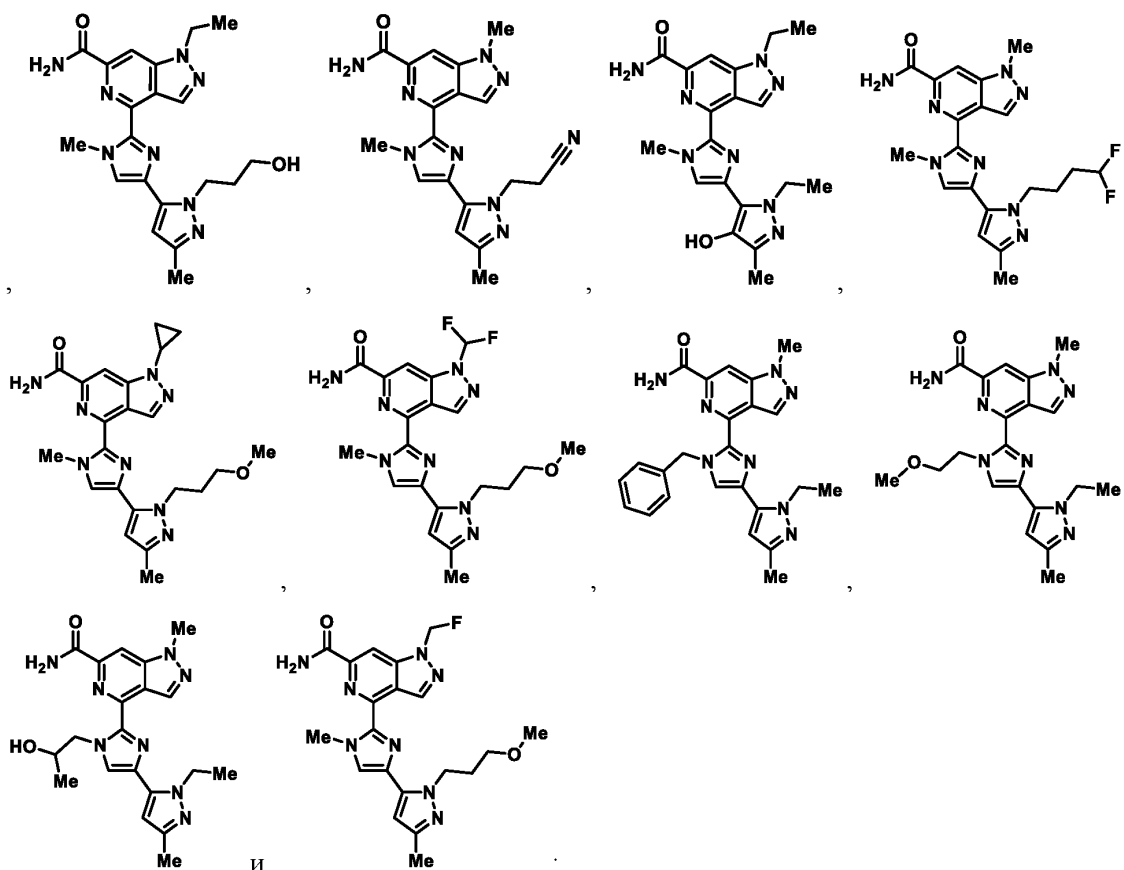


или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

Дополнительные воплощения изобретения включают соединение, выбранное из:







или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

Общие схемы синтеза соединений по изобретению можно найти в данном описании в разделе "Примеры".

Если не оговорено особо, все ссылки в данном документе на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, а также на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их таутомеры, полиморфы, стереоизомеры и меченые изотопами варианты.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемая соль", как он использован здесь, если не указано иное, включает соли кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых здесь.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательнее сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто преобразовать последнюю обратно в соединение в виде свободного основания путем обработки щелочным реагентом и последующего преобразования последнего свободного основания в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислот основных соединений по настоящему изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной неорганической или органической кислоты в водной среде растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После испарения растворителя получают желаемую твердую соль. Желаемая кислая соль также может быть осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления к этому раствору соответствующей неорганической или органической кислоты.

Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, из тех, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизат, фумарат, глюконат, глюкуроонат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтаат)].

Примеры солей включают, без ограничения, ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как

хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глюкоплат, глюконат, глутамат, гликолят, гликолиларсанилат, гептаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, у-гидроксибутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропионат, пиродифосфат, пиродисульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, которые включают основную группировку, такую как аминогруппа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами в дополнение к кислотам, упомянутым выше.

Те соединения по изобретению, которые являются кислотными по природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными способами. Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями по настоящему описанию. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например посредством обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксидом щелочного металла или гидроксидом щелочноземельного металла или тому подобным. Эти соли также могут быть получены посредством обработки соответствующих кислых соединений водным раствором, содержащим требуемые фармакологически приемлемые катионы, и затем посредством упаривания полученного раствора до сухого состояния, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены посредством смешивания растворов кислых соединений в низших спиртах и требуемого алкоксида щелочного металла вместе и затем посредством упаривания полученного раствора до сухого состояния таким же образом, как описано выше. В некоторых воплощениях используют стехиометрические количества реагентов, чтобы обеспечить полноту взаимодействия и максимальные выходы требуемого конечного продукта.

Химические основания, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, которые являются кислотными по природе, представляют собой основания, которые образуют нетоксичные основные соли с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, без ограничения, соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как катионы щелочных металлов (например калия и натрия) и катионы щелочноземельных металлов (например кальция и магния), аммонийные соли или водорастворимые соли присоединения амина, такого как N-метилглюкамин (меглумин), и низшие алканоламмонийные и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Также могут быть образованы гемисоли кислот и оснований, например, гемисульфаты и гемикальциевые соли.

Обзор подходящих солей см. в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению известны специалисту в данной области техники.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способами, известными специалисту в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению может быть легко получена посредством смешивания вместе растворов соединения и требуемой кислоты или основания, как целесообразно. Соль может выпадать в осадок из раствора и может быть собрана посредством фильтрования или может быть выделена посредством выпаривания растворителя. Степень ионизации соли может варьировать от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислот посредством обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Соли присоединения кислот соединений по изобретению могут быть повторно превращены в соответствующее свободное основание посредством обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре от приблизительно 0 до 100°C. Форма свободного основания может быть выделена стандартными способами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли при-

соединения кислот соединений по изобретению могут быть взаимозаменяемы за счет использования преимущества различной растворимости солей, летучести или кислотности кислот или путем обработки соответствующе нагруженной ионообменной смолой. Например, на обмен может повлиять взаимодействие соли соединений по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от приблизительно 0°C до точки кипения растворителя, используемого в качестве среды для проведения этой методики. Подобные обмены возможны с солями присоединения оснований, обычно посредством промежуточного образования формы свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия может иметь место. Термин "сольват" используют здесь для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более чем одну молекулу фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Когда растворителем является вода, термин "гидрат" может быть возможно использован взаимозаменяемо с термином "сольват". Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, в которых растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопами, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-DMSO (диметилсульфоксид).

Также в объем изобретения включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения типа "лекарственное средство-хозяин", в которых в отличие от вышеупомянутых сольватов лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Также включены комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут находиться в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов см. J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (август 1975), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Также в объем изобретения входят полиморфы, пролекарства и изомеры (включая оптические, геометрические и таутомерные изомеры) соединений по изобретению.

Производные соединений по изобретению, которые сами могут обладать небольшой фармакологической активностью или не иметь ее вовсе, но могут при введении субъекту или пациенту превращаться в соединения по изобретению, например посредством гидролитического расщепления. Такие производные называют "пролекарствами". Дополнительную информацию о применении пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), описание которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, посредством замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, на определенные группировки, известные специалистам в данной области техники как "прогруппировки", как описано, например, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Некоторые неограничивающие примеры пролекарств включают:

- 1) когда соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты  $-(COOH)$ , его сложный эфир, например, замена водорода на  $(C_1-C_8)$ алкил;
- 2) когда соединение содержит функциональную группу спирта  $(-OH)$ , его простой эфир, например, замена водорода на  $(C_1-C_6)$ алканоилоксиметил; и
- 3) когда соединение содержит первичную или вторичную аминогруппу  $(-NH_2)$  или  $-NHR$ , где R не является H), его амид, например, замена одного или обоих атомов водорода подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и так далее.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых ссылках.

Наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать в качестве пролекарств других соединений по изобретению.

Соединения по изобретению, содержащие один или более чем один асимметрический атом углерода и/или фосфора, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Связи с атомом углерода в соединениях по изобретению могут быть изображены здесь с использованием сплошной линии, прямой жирной черты или пунктирной черты. Использование сплошной линии для обозначения связей с асимметрическими атомами углерода означает, что включены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и так далее) при этом атоме углерода. Использование либо прямой жирной черты, либо прямой пунктирной черты для обозначения связей с асимметрическими атомами углерода означает указание того, что должен быть включен только показанный стереоизомер. Возможно, что соединения по изобретению могут содержать более одного асимметрического атома. Если со-

единения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр, они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения обладают двумя или более хиральными центрами, они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров.

Соединения по изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

В объем изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, и смеси одного или более чем одного из них. Стереоизомеры соединений формул, приведенных здесь, могут включать цис- и транс- (или Z/E) изомеры, оптические изомеры, такие как (R) и (S) энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, ротационные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Также включены соли присоединения кислот или соли оснований, в которых противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемические, например DL-гартрат или DL-аргинин.

При кристаллизации рацемата возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой упомянутое выше рацемическое соединение (истинный рацемат), в котором образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где две формы кристаллов образуются в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явления таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, а также кето- и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей комбинации таутомеров в растворе. В твердой форме обычно преобладает один таутомер. Хотя может быть описан один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений представленных формул.

Кроме того, некоторые из соединений по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые возникают, когда вращение вокруг простой связи в молекуле предотвращается или значительно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, а заместители на обоих концах этой простой связи несимметричны. Взаимное превращение атропизомеров происходит достаточно медленно, чтобы их можно было разделить и выделить в заданных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическими препятствиями для свободного вращения вокруг одной или более чем одной связи, образующей хиральную ось.

Когда соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, возможны геометрические цис/транс (или Z/E) изомеры. Цис/транс-изомеры могут быть разделены общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, например, посредством хроматографии и фракционной кристаллизации.

Общепринятые методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, например, винной кислотой или 1-фенилэтиламином. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(е) чистый(е) энантиомер(ы) способами, хорошо известными специалистам в данной области техники.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники; см., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" EL Eliel (Wiley, New York, 1994), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Изобретение также включает меченые изотопами соединения по изобретению, которые идентичны описанным в одной из предложенных формул, но фактически один или более чем один атом заменен атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченые изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным здесь, при использовании соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие

как  $^{32}\text{P}$ , и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ . Некоторые меченные изотопами соединения по изобретению, например соединения, включающие радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий,  $^3\text{H}$ , и углерод-14,  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для этой цели ввиду легкости их включения и доступности готовых средств обнаружения. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий,  $^2\text{H}$ , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например увеличенным временем полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, в некоторых случаях может быть предпочтительным. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезно в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования занятости рецепторов субстратом.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, могут быть введены в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых спрессованных масс, порошков или пленок посредством использования таких способов, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением или сушка выпариванием. Для этой цели может быть использована микроволновая или радиочастотная сушка.

Фармацевтические композиции и пути введения.

В одном воплощении настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для дальнейшего облегчения введения соединения. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Выбор эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность, а также природа лекарственной формы.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного соединения, описанного здесь, или его физиологически/фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарств с другими химическими компонентами, такими как физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Назначение фармацевтической композиции состоит в том, чтобы облегчить введение соединения в организм.

Используемый здесь термин "физиологически/фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения в организме и не подавляет биологическую активность и свойства вводимого соединения.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения будут совершенно очевидны специалистам в данной области техники. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19<sup>th</sup> Edition (Mack Publishing Company, 1995), описание которого включено здесь посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать любой общепринятый фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в значительной степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность, а также природа лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, при желании, содержать дополнительные ингредиенты, такие как ароматизаторы, связующие вещества, эксципиенты и т.п. Таким образом, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры эксципиентов, без ограничения, включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и виды крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Кроме того, для таблетирования часто используют смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать в мягких и твердых желатиновых капсулах с наполнителем. Таким образом, неограничивающие примеры материалов включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда для перорального введения желательны водные суспензии или эликсиры, содержащиеся в них активное соединение можно объединять с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями и, при желании, с эмульгаторами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

В одном аспекте в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципи-



ент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителя и/или эксципиента. Возможно, такие композиции могут содержать соединение или соль, как описано здесь, которые являются компонентом конъюгата антители-лекарственное средство; и/или могут содержать соединение, как описано здесь, которое является компонентом системы доставки на основе частиц.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть введены перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение попадает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или подъязычное введение, при котором соединение попадает в кровоток непосредственно из ротовой полости. Таким образом, фармацевтическая композиция может находиться, например, в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препарата с замедленным высвобождением, раствора или суспензии.

Составы, подходящие для перорального введения, включают твердые составы, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости или порошки, таблетки для рассасывания (включая наполненные жидкостью), жевательные таблетки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосомы, пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие составы.

Жидкие составы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах и обычно включают носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгирующих агентов и/или суспендирующих агентов. Жидкие составы также могут быть получены восстановлением твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также можно использовать в быстрорастворяющихся, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 986 Liang and Chen (2001), содержание которого полностью включено в данное описание посредством ссылки.

Для таблетированных лекарственных форм, активный агент может составлять от 1 до 80 мас.% лекарственной формы, более типично от 5 до 60 мас.% по массе лекарственной формы. В дополнение к активному агенту таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают крахмал, крахмалы натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, замещенную низшим алкилом, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель может составлять от 1 до 25 мас.% и в некоторых воплощениях от 5 до 20 мас.% лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания когезивных свойств составу таблеток. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и дигидрат двухосновного фосфата кальция.

Таблетки также могут необязательно включать поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные агенты, если они присутствуют, обычно находятся в количестве от 0,2 до 5 мас.% таблетки, а вещества, способствующие скольжению, обычно составляют от 0,2 до 1 мас.% таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25 до 10 мас.% и в некоторых воплощениях от 0,5 до 3 мас.% таблетки.

Другие традиционные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Репрезентативные таблетки могут содержать до примерно 80 мас.% активного агента, от примерно 10 мас.% до примерно 90 мас.% связующего вещества, от примерно 0 мас.% до примерно 85 мас.% разбавителя, от примерно 2 мас.% до примерно 10 мас.% разрыхлителя и от примерно 0,25 мас.% до примерно 10 мас.% смазывающего вещества.

Смеси для таблеток могут быть спрессованы напрямую или с помощью роллера для формирования таблеток. Смеси для таблеток или части смесей альтернативно могут быть влажными, сухими или гранулированными из расплава, застывшими из расплава или экструдированными перед таблетированием. Окончательный состав может включать один или более слоев и может быть с покрытием или без покрытия; или инкапсулированным.

Приготовление таблеток подробно обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", Н.

Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, NY, NY, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), раскрытие которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Твердые составы для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Подходящие составы с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробности других подходящих технологий высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием, можно найти в Verma et al., *Pharmaceutical Technology On Line*, 25(2), 114 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Раскрытие этих ссылок полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Соединения по изобретению можно также вводить непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие средства для парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, подоболочечное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, интратеральное, внутричерепное, внутримышечное, внутривезикулярное (например, в мочевого пузырь), подкожное и внутриопухолевое введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроиглы) инъекторы, безыгольные инъекторы и средства для инфузии. Подходящие препараты для парентерального введения включают, без ограничения, стерильный раствор, суспензию или эмульсию.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить внутривенно.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, можно вводить внутривезикулярно.

Составы для парентерального введения обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более подходящими в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Получение парентеральных составов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, может быть легко осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, применяемых при приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена благодаря использованию подходящих способов приготовления препаратов, таких как включение повышающих растворимость агентов.

Составы для парентерального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Таким образом, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантируемого депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких составов включают стенты с лекарственным покрытием и микросферы PGLA.

Репрезентативные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильном водном растворе, например, водные растворы пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены.

Соединения по изобретению можно также вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть на кожу или чрескожно. Типичные составы для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бинты и микроэмульсии. Можно также использовать липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проникновения; см., например, *J Pharm Sci*, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Другие способы местного введения включают доставку с помощью электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза и инъекций микроиглой или безыгольных инъекций (например, Powderject™, Bioject™ и т.д.). Содержание этих источников полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

Составы для местного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению можно также вводить интраназально или путем ингаляции, обычно в виде сухого порошка (либо отдельно, либо в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо в виде

частиц смешанного компонента, например, в смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из баллона под давлением, насоса, спрея, распылителя (предпочтительно распылителя, использующего электрогидродинамику для получения мелкодисперсного распыленного вещества) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать биоадгезивный агент, например, хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, спрей, распылитель или небулайзер содержат раствор или суспензию соединения(ий) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный раствор этанола или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или пролонгирования высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможное поверхностно-активное вещество, такое как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в составе сухого порошка или суспензии соединение может быть микронизировано до размера, подходящего для доставки путем ингаляции (обычно менее 5 микрон). Это может быть достигнуто с помощью любого подходящего способа измельчения, такого как спирально-струйное измельчение, струйное измельчение в псевдооживленном слое, обработка сверхкритической жидкостью с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или сушка распылением.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC)), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены так, чтобы содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал, и модификатор производительности, такой как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме моногидрата, предпочтительно в последней форме. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий состав раствора для применения в распылителе, использующем электрогидродинамику для получения мелкодисперсного распыленного вещества, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно нажатие, а объем, выходящий при нажатии, может варьировать от 1 мкл до 100 мкл. Типичный состав включает соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые можно использовать вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие ароматизаторы, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия, могут быть добавлены к тем композициям по изобретению, которые предназначены для ингаляционного/интраназального введения.

Составы для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены для немедленно и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, поли(DL-молочнокислосогликолевой) кислоты (PGLA). Композиции с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единица дозировки определяется с помощью клапана, который подает отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением обычно устроены так, чтобы вводить отмеренную дозу или "впрыскивание", содержащее желаемое количество соединения по изобретению. Общая суточная доза может быть введена в виде однократной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение суток.

Соединения по изобретению могут быть введены ректально или вагинально, например, в форме суппозитория, пессария или клизмы. Какао-масло является традиционной основой для суппозиториев, но при необходимости могут быть использованы различные альтернативы.

Составы для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное, пролонгированное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению также могут быть введены непосредственно в глаз или ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным pH. Другие составы, подходящие для глазного и ушного введения, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы и дисперсные или везикулярные системы, такие как нiosомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, может быть включен вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие составы также могут быть доставлены с помощью ионофореза.

Составы для глазного/ушного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Составы с модифицированным высвобождением включают отсроченное,

замедленное, импульсное, контролируемое, целевое или запрограммированное высвобождение.

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и его подходящие производные или содержащие полиэтиленгликоль полимеры, для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для применения в любом из вышеупомянутых способов введения.

Комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, например, могут быть полезны для разных лекарственных форм и способов введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы без включения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин может быть использован в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Чаще всего для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях международных заявок WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, описания которых включены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

Наночастицы также представляют собой системы доставки лекарств, подходящие для большинства способов введения. На протяжении многих лет для получения наночастиц исследовали различные природные и синтетические полимеры, из которых широко изучены поли(молочная кислота) (PLA), поли(гликолевая кислота) (PGA) и их сополимеры (PLGA) благодаря их биосовместимости и биоразлагаемости. Наночастицы и другие наноносители действуют как потенциальные носители для нескольких классов лекарственных средств, таких как противоопухолевые агенты, гипотензивные агенты, иммуномодуляторы и гормоны, и макромолекулы, такие как нуклеиновые кислоты, белки, пептиды и антитела. См., например, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 21:387-422, 2004; Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine 1:22-30, 2005.

Соединения и композиции по настоящему изобретению могут быть введены в виде компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или с помощью другого способа направленной доставки.

Фармацевтическая композиция может быть представлена в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных количеств.

Терапевтические способы и применения.

В изобретении дополнительно предложены терапевтические способы и применения, включающие соединение по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) или (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, сами по себе или в комбинации с одним или более терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

Как используют здесь, термины "лечить", "лечение" и "излечение" относятся к способу облегчения или устранения клеточного нарушения и/или сопутствующих ему симптомов. Что касается, в частности, рака, эти термины просто означают, что ожидаемая продолжительность жизни человека, пораженного раком, будет увеличена или что один или более чем один симптом заболевания будет уменьшен.

"In vitro" относится к процедурам, выполняемым в искусственной среде, такой как, например, без ограничения, в тест-пробирке или культуральной среде.

"In vivo" относится к процедурам, выполняемым внутри живого организма, такого как, без ограничения, мышь, крыса, кролик и/или человек.

"Организм" относится к любому живому существу, состоящему из по меньшей мере одной клетки. Живой организм может быть простым, таким как, например, одиночная эукариотическая клетка, или сложным, таким как млекопитающее, включая человека.

Как используют здесь, термин "субъект" относится к субъекту человеку или животному. В некоторых предпочтительных воплощениях субъектом является человек.

Как используют здесь, термин "пациент" относится к "субъекту", нуждающемуся в терапии. В некоторых предпочтительных воплощениях пациентом является человек.

Термины "аномальный рост клеток" и "гиперпролиферативные расстройства" используют взаимозаменяемо. "Аномальный рост клеток", если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Аномальный рост клеток может быть доброкачественным (нераковым) или злокачественным (раковым).

Как используют здесь, "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту или опухоли, вызванной аномальным ростом клеток. Как используют здесь, "рак" относится к солидным опухолям, называемым по типу клеток, которые формируют их изначально, раку крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают, без ограничения, саркомы и карциномы. Примеры раковых заболеваний крови включают, без ограничения, лейкозы, лимфомы и миеломы. Термин "рак" включает, без ограничения, первичный рак, который возникает в определенном месте в организме, метастатический рак, который распространился из места, в котором он начинался, в другие части тела, рецидив первоначального первичного рака после ремиссий, и второй первичный рак, который является новым первичным раком у человека с предшествующим раком в анамнезе, отличным от последнего типа. В частности, соединения по изобретению могут быть полезны для предупреждения и лечения различных гиперпролиферативных расстройств человека, таких как злокачественный или доброкачественный аномальный рост клеток.

Белок-стимулятор генов интерферона (STING) функционирует как сенсор цитозольной ДНК и как адаптерный белок в передаче сигналов интерферона I типа. Термины "STING" и "стимулятор генов интерферона" относятся к любой форме белка STING, а также к его вариантам, изоформам и видовым гомологам, сохраняющим по меньшей мере часть активности STING. Если не указано иное, например путем конкретной ссылки на STING человека, STING включает все виды млекопитающих с нативной последовательностью STING, т.е. человека, обезьяну и мышь.

Как используют здесь, "активатор STING" или "агонист STING" относится к соединению, которое при связывании: (1) стимулирует или активирует STING и индуцирует передачу сигнала по ходу транскрипции, характеризующуюся активацией молекул, ассоциированных с функцией STING; (2) усиливает, увеличивает, способствует, индуцирует или пролонгирует активность, функцию или присутствие STING, или (3) усиливает, увеличивает, способствует или индуцирует экспрессию STING. Такие действия включают, без ограничения, прямое фосфорилирование STING, IRF3 и/или NF-κB и могут также вовлекать STAT6. Активация пути STING приводит, например, к увеличению продукции интерферонов I типа (в основном IFN-α и IFN-β) и экспрессии интерферон-стимулируемых генов (Chen H, et al., "Activation of STAT6 by STING is Critical for Antiviral Innate Immunity". Cell, 2011, vol 14: 433-446; и Liu S-Y., et al., "Systematic identification of type I and type II interferon-induced antiviral factors". Proc. Natl. Acad. Sci. 2012: vol 109 4239-4244).

Как используют здесь, термин "STING-модулированный" относится к состоянию, на которое влияет STING непосредственно или через пути STING, включая, без ограничения, воспалительные заболевания, аллергические и аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, рак, а также адъюванты вакцин.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, связываются со STING.

В одном воплощении соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX) или их фармацевтически приемлемые соли, активируют STING, в том числе, например, как определено модулированием индукции интерферона-β, фосфорилированием IRF3, и тому подобное.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

В одном аспекте в изобретении предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте в изобретение включен способ лечения воспалительных заболеваний и состояний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний и аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли. В этом способе могут быть использованы соединение или соль, как описано здесь, в качестве компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или в качестве компонента системы доставки на основе частиц. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения воспалительных заболеваний и состояний у млекопитающего. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения аллергических заболеваний у млекопитающего. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения аутоиммунного заболевания у млекопитающего. Одно воплощение по изобретению представляет собой способ лечения инфекционных заболеваний у млекопитающего. В одном воплощении млекопитающее представляет собой человека. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

В одном аспекте в изобретение включен способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в изобретение включен способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему количества соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным в лечении аномального роста клеток.

В таких воплощениях аномальный рост клеток может представлять собой рак. Если аномальный рост клеток представляет собой рак, то рак, подлежащий лечению, может представлять собой рак легких, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, меланому кожи или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак матки, рак фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному

шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга или аденому гипофиза. В одном воплощении рак представляет собой рак мочевого пузыря. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (MIBC). В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неметастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой метастатическую уротелиальную карциному. В одном воплощении рак мочевого пузыря представляет собой неуротелиальную карциному. В одном воплощении млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

В еще одном дополнительном воплощении в изобретении предложен способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток.

В этих способах по изобретению, описанных здесь, могут быть использованы соединение или соль, как описано здесь, в качестве компонента конъюгата антитело-лекарственное средство или в качестве компонента системы доставки на основе частиц.

Также в изобретение включено соединение по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток у млекопитающего. В таких воплощениях аномальный рост клеток может представлять собой рак. В таких воплощениях млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Также в изобретение включено применение соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, полезного в лечении аномального роста клеток у млекопитающего. В таких воплощениях аномальный рост клеток может представлять собой рак. В таких воплощениях млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Кроме того, воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ повышения активности STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь; и/или способ повышения уровней интерферона-бета у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В одном воплощении млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Также дополнительные воплощения изобретения включают те, в которых предложен способ активации STING у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. Также предложен способ стимулирования врожденного иммунного ответа у млекопитающего, включающий стадию введения указанному млекопитающему эффективного количества соединения или соли, как описано здесь. В одном воплощении млекопитающим является человек. В таких воплощениях млекопитающее представляет собой человека, нуждающегося в лечении.

Режимы введения.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и усмотрения лечащего врача.

Режимы введения могут быть скорректированы для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить один болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в соответствии с требованиями терапевтической ситуации. "Стандартная лекарственная форма", как используют здесь, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для млекопитающих, подлежащих лечению, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем.

Специалисту в данной области техники на основании представленного здесь описания будет понятно, что доза и режим введения корректируются в соответствии со способами, хорошо известными в области терапии. То есть максимально переносимая доза может быть легко установлена, а также может

быть определено эффективное количество, обеспечивающее поддающийся обнаружению терапевтический эффект у пациента, а также временные требования для введения каждого агента для обеспечения поддающегося обнаружению терапевтического эффекта у пациента.

Следует отметить, что значения дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, подлежащего облегчению, и могут включать однократные или многократные дозы. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным мнением лица, вводящего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны дозировок, указанные в настоящем описании, являются всего лишь примерными и не предназначены для ограничения объема или применения заявленной композиции. Например, дозы можно корректировать на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты и/или лабораторные показатели. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное повышение дозы у одного и того же пациента, как определит лечащий врач. Определение подходящих дозировок и схем введения химиотерапевтического агента хорошо известно в соответствующей области техники, и специалисту в данной области техники должно быть понятно, что оно охватывается идеями, описанными в настоящем описании.

Возможная эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела, вводимая в сутки, через сутки, раз в три дня, раз в четыре дня, раз в пять дней, раз в шесть дней, еженедельно, раз в две недели, каждые три недели, ежемесячно или по другим схемам дозирования. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, в то время как в других случаях можно использовать еще более высокие дозы, не вызывая каких-либо вредных побочных эффектов, при условии что такие большие дозы обычно делят на несколько малых доз для введения в течение суток.

В одном воплощении описанные здесь композиции могут быть введены в организм хозяина либо отдельно, либо в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом в количестве, достаточном для индукции, модификации или стимуляции соответствующего иммунного ответа. Иммунный ответ может включать, без ограничения, специфический иммунный ответ, неспецифический иммунный ответ, как специфический, так и неспецифический ответ, врожденный ответ, первичный иммунный ответ, приобретенный иммунитет, вторичный иммунный ответ, иммунологическую память, активацию иммунных клеток, пролиферацию иммунных клеток, дифференцировку иммунных клеток и экспрессию цитокинов.

Комбинированные терапии.

Как используют здесь, термин "комбинированная терапия" относится к введению соединения по изобретению, включая соединения формул (A), (I), (II), (III), (III-A), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) и (IX), или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом (например противораковым агентом) или терапией, либо последовательно, либо одновременно.

В одном воплощении дополнительные терапевтический агент или терапию вводят млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительные терапевтический агент или терапию вводят млекопитающему (например, человеку) после введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительные терапевтический агент или терапию вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток, включая рак, у млекопитающего, включая человека, которая содержит количество соединения по изобретению, как определено выше, в комбинации с одним или более (предпочтительно одним, двумя или тремя) дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемый носитель, где количество активного агента и дополнительных терапевтических агентов в целом является терапевтически эффективным для лечения указанного аномального роста клеток.

Соединения по изобретению и их композиции можно вводить в качестве стартового лечения или для лечения видов рака, которые невосприимчивы к традиционным видам терапии. Кроме того, соединения по изобретению и их композиции могут быть использованы в комбинации с другими видами терапии (например, удалением хирургическим путем, облучением, дополнительными противоопухолевыми препаратами и так далее), чтобы таким образом вызвать дополнительные или усиленные терапевтические эффекты и/или снизить цитотоксичность некоторых противоопухолевых агентов. Соединения по изобретению и их композиции могут быть введены совместно, или приготовлены в виде препарата вместе с дополнительными агентами, или приготовлены в виде препарата для последовательного введения с дополнительными агентами в любом порядке. В отношении комбинированной терапии, соединения вводят в пределах любого промежутка времени, подходящего для проведения намеченной терапии. Таким образом, отдельные агенты могут быть введены по существу одновременно (то есть в составе одного препарата или в пределах минут или часов) или последовательно в любом порядке. Например, лечение одним агентом можно проводить с интервалом примерно 1 год, например с интервалом примерно 10, 8, 6, 4 или 2 месяца, или с интервалом 4, 3, 2 или 1 неделя(и), или с интервалом примерно 5, 4, 3, 2 или 1 сутки(ок).

В некоторых воплощениях способы, описанные здесь, дополнительно включают введение субъекту некоторого количества противоракового терапевтического агента или паллиативного агента, в частности, стандартного средства для лечения, подходящего для конкретного вида рака, количества которых в совокупности могут быть эффективными в лечении или уменьшении указанного аномального роста клеток.

В одном воплощении дополнительные терапевтические агенты представляют собой один или более паллиативных агентов.

В одном воплощении дополнительные терапевтические агенты представляют собой один или более противораковых терапевтических агентов. В некоторых воплощениях один или более противораковых терапевтических агентов выбран(ы) из противоопухолевых агентов, агентов, препятствующих ангиогенезу, ингибиторов передачи сигнала и антипролиферативных агентов, количества которых в совокупности эффективны в лечении указанного аномального роста клеток.

В одном аспекте изобретения описанные здесь способы дополнительно включают стадию лечения субъекта дополнительной формой терапии. В одном аспекте дополнительная форма терапии представляет собой дополнительную противораковую терапию, включая, без ограничения, химиотерапию, облучение, хирургическое вмешательство, гормональную терапию и/или дополнительную иммунотерапию.

В некоторых воплощениях соединения по изобретению и их композиции вводят в сочетании с одной или более дополнительными композициями, включая вакцины, предназначенные для стимуляции иммунного ответа на один или более заранее определенных антигенов или адъювантов.

Соединения по изобретению и их композиции могут быть использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая, без ограничения, терапевтические антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC), иммуномодуляторы, цитотоксические агенты и цитостатические агенты. Цитотоксический эффект относится к истощению, удалению и/или уничтожению клеток-мишеней (то есть опухолевых клеток). Цитотоксический агент относится к агенту, который оказывает цитотоксическое и/или цитостатическое действие на клетку. Цитостатический эффект относится к подавлению пролиферации клеток. Цитостатический агент относится к агенту, который оказывает цитостатическое действие на клетку, тем самым подавляя рост и/или разрастание определенной субпопуляции клеток (то есть опухолевых клеток). Иммуномодулирующий агент относится к агенту, который стимулирует иммунный ответ посредством выработки цитокинов и/или антител и/или модулирования функции Т-клеток, тем самым подавляя или уменьшая рост субпопуляции клеток (то есть опухолевых клеток) либо непосредственно, либо опосредованно, давая возможность другому агенту быть более эффективным. Соединения по изобретению и один или более других терапевтических агентов могут быть введены как часть одной и той же или отдельных лекарственных форм одними и теми же или разными путями введения и по одним и тем же или разным схемам введения в соответствии со стандартной фармацевтической практикой, известной специалисту в данной области техники.

Соединения по изобретению и композиции могут быть также использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами, включая, без ограничения, костимулирующую молекулу B7, интерлейкин-2, интерферон, интерферон-7, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), антагонист CTLA-4 (антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов), антагонист пути PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1), антитело против 41BB, OX-40/OX-40 лиганд, CD40/CD40 лиганд, сарграмостим, левамизол, вирус осповакцины, бациллу Кальмета-Герена (БЦЖ), липосомы, квасцы, полный или неполный адъювант Фрейнда, детоксифицированные эндотоксины, минеральные масла, поверхностно-активные вещества, такие как липолецитин, плюроновые полиолы, полианионы, пептиды, масляные или углеводородные эмульсии, адъюванты, липиды, многослойные везикулы со сшивками между бислоями, биоразлагаемые наночастицы или микрочастицы на основе поли(D, L-молочной и гликолевой кислоты) [PLGA] или на основе полиангидрида, и нанопористые частицы, на которые нанесены липидные бислои, такие как липосомы, инактивированные бактерии, которые индуцируют врожденный иммунитет (например, инактивированные или аттенуированные *Listeria monocytogenes*), композиции, которые опосредуют активацию врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы (TLR), (NOD)-подобные рецепторы (NLR), рецепторы, подобные продукту гена-I (RIG-I), индуцируемому ретиноевой кислотой (RLR), лектиновые рецепторы С-типа (CLR), патоген-ассоциированные молекулярные паттерны ("PAMP"), химиотерапевтические агенты и тому подобные. Носители для индукции Т-клеточного иммунного ответа, которые предпочтительно стимулируют цитолитический Т-клеточный ответ, а не антительный ответ, являются предпочтительными, хотя также могут быть использованы носители, которые стимулируют оба типа ответа. В случаях, когда агент представляет собой полипептид, может быть введен сам полипептид или полинуклеотид, кодирующий полипептид. Носитель может представлять собой клетку, такую как антигенпрезентирующая клетка (АПК) или дендритная клетка. Антигенпрезентирующие клетки включают такие типы клеток, как макрофаги, дендритные клетки и В-клетки. Другие специализированные антигенпрезентирующие клетки включают моноциты, клетки Купфера маргинальной зоны, микроглию, клетки Лангерганса, интердигитальные дендритные клетки, фолликулярные дендритные клетки и Т-клетки. Также могут быть использованы факультативные антигенпрезентирующие клетки. Примеры факультативных антигенпрезентирующих клеток включают астроциты, фолликулярные клетки, эндотелий и фибробласты. Носитель может представлять собой бакте-



риальную клетку, которая трансформируется для экспрессии полипептида или для доставки полинуклеотида, который впоследствии экспрессируется в клетках вакцинированного человека. Адьюванты, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, могут быть добавлены для увеличения способности вакцины вызывать, усиливать или пролонгировать иммунный ответ. Дополнительные вещества, такие как цитокины, хемокины и последовательности бактериальных нуклеиновых кислот, такие как CpG, агонист toll-подобного рецептора (TLR) 9, а также дополнительные агонисты TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, TLR9, включая липопропротеин, ЛПС (липолисахарид), монофосфорил-липид А, липотейхоевую кислоту, имиквимод, резиквимод и, кроме того, агонисты гена I, индуцируемого ретиноевой кислотой (RIG-I), такие как поли I:C (полиинозиновая-полицитидиловая кислота), используемые отдельно или в комбинации с описанными композициями, также являются потенциальными адьювантами. Другие репрезентативные примеры адьювантов включают синтетический адьювант QS-21, содержащий гомогенный сапонин, выделенный из коры *Quillaja saponaria* и *Corynebacterium parvum* (McCune et al., Cancer, 1979; 43:1619). Следует понимать, что адьювант подвергают оптимизации. Другими словами, специалист в данной области техники может провести обычный эксперимент, чтобы определить лучший адьювант для использования.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой интерферон. Термин "интерферон", или "IFN", или "INF", каждый из которых может быть использован взаимозаменяемо, относится к любому члену семейства высокомолекулярных видовых белков, которые ингибируют репликацию вируса и клеточную пролиферацию и модулируют иммунный ответ. Например, человеческие интерфероны делят на три класса: тип I, который включает интерферон-альфа, интерферон-бета и интерферон-омега; тип II, который включает интерферон-гамма; и тип III, который включает интерферон-лямбда. Рекомбинантные формы интерферонов, которые были разработаны и имеются в продаже, охватываются термином "интерферон", используемым здесь. Как используют здесь, подтипы интерферонов, такие как химически модифицированные или мутированные интерфероны, также охватываются термином "интерферон", как он используется здесь. Химически модифицированные интерфероны могут включать пегилированные интерфероны и гликозилированные интерфероны. Примеры интерферонов также включают, без ограничения, интерферон-альфа-2а, интерферон-альфа-2б, интерферон-альфа-n1, интерферон-бета-1а, интерферон-бета-1б, интерферон-лямбда-1, интерферон-лямбда-2 и интерферон-лямбда-3. Примеры пегилированных интерферонов включают пегилированный интерферон-альфа-2а и пегилированный интерферон-альфа-2б.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антагонист пути CTLA-4.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против 4-1ВВ. Термин "4-1ВВ антитело", используемый здесь, означает антитело, как определено в настоящем документе, способное связываться с человеческим рецептором 4-1ВВ (также называемое здесь как "антитело против 4-1ВВ"). Термины "4-1ВВ" и "рецептор 4-1ВВ" используются взаимозаменяемо в настоящем изобретении и относятся к любой форме рецептора 4-1ВВ, а также к его вариантам, изоформам и видовым гомологам, которые сохраняют по меньшей мере часть активности рецептора 4-1ВВ. Соответственно, связывающая молекула, как определено и раскрыто здесь, может также связываться с 4-1ВВ из видов, отличных от человека. В других случаях связывающая молекула может быть полностью специфичной для человеческого 4-1ВВ и может не проявлять видовые или другие типы перекрестной реактивности. Если не указано иное, например, путем конкретной ссылки на человеческий 4-1ВВ, 4-1ВВ включает все виды нативной последовательности 4-1ВВ млекопитающих, например, человеческую, собачью, кошачью, лошадиную и бычью. Один репрезентативный белок 4-1ВВ человека представляет собой белок из 255 аминокислот (номер доступа NM\_001561; NP\_001552). 4-1ВВ включает сигнальную последовательность (аминокислотные остатки 1-17), за которой следует внеклеточный домен (169 аминокислот), трансмембранный участок (27 аминокислот) и внутриклеточный домен (42 аминокислоты) (Cheuk ATC et al., 2004 Pак Gene Therapy 11: 215-226). Рецептор экспрессируется на клеточной поверхности в мономерной и димерной формах и, вероятно, тримеризуется с лигандом 4-1ВВ для передачи сигнала. "Агонист 4-1ВВ", используемый здесь, означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, как определено здесь, которая при связывании с 4-1ВВ (1) стимулирует или активирует 4-1ВВ, (2) усиливает, увеличивает, способствует, индуцирует или пролонгирует активность, функцию или присутствие 4-1ВВ, или (3) усиливает, увеличивает, способствует или индуцирует экспрессию 4-1ВВ. Агонисты 4-1ВВ, полезные в любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают моноклональное антитело (mAb) или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с 4-1ВВ. Альтернативные названия или синонимы для 4-1ВВ включают CD137 и TNFRSF9. В любом способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, в которых лечат человека, агонисты 4-1ВВ усиливают 4-1ВВ-опосредованный ответ. В некоторых воплощениях способа лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению агонисты 4-1ВВ заметно усиливают ответы цитотоксических Т-клеток, приводя к противоопухолевой активности в нескольких моделях. Человеческий 4-1ВВ содержит сигнальную последовательность (аминокислотные остатки 1-17), за которой следует внеклеточный домен (169 аминокислот), трансмембранный участок (27 аминокислот) и внутриклеточный домен (42 аминокислоты) (Cheuk ATC et al., 2004

Cancer Gene Therapy 11: 215-226). Рецептор экспрессируется на клеточной поверхности в мономерной и димерной формах и, вероятно, тримеризуется с лигандом 4-1BB для передачи сигнала. Примеры mAb, которые связываются с человеческим 4-1BB и полезны в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, описаны в US 8337850 и US 20130078240. В некоторых воплощениях антитело против 4-1BB имеет VH, как показано в SEQ ID NO: 17, и VL, как показано в SEQ ID NO: 18 в WO 2017/130076.

В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антагонист пути PD-1. В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против PD-1. В одном воплощении другой терапевтический агент представляет собой антитело против PD-L1. Рецепторный белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и лиганды PD-1 1 и 2 (PD-L1 и PD-L2, соответственно) играют неотъемлемую роль в иммунной регуляции. Экспрессируемый на активированных Т-клетках PD-1 активируется посредством PD-L1 (также известного как B7-H1) и PD-L2, экспрессируемых стромальными клетками, опухолевыми клетками или теми и другими, инициируя гибель Т-клеток и местную иммуносупрессию (Dong et al., Nat Med 1999; 5:1365-69; Freeman et al., J Exp Med 2000; 192:1027-34), потенциально обеспечивая иммунотолерантную среду для развития и роста опухоли. И наоборот, ингибирование этого взаимодействия может усиливать местные Т-клеточные ответы и опосредовать противоопухолевую активность в доклинических моделях животных (Iwai Y, et al., Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:12293-97). Примеры антител против PD-1, которые могут быть использованы в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают BCD-100, камрелизумаб, цемиплимаб, генолимзумаб (CBT-501), MEDI0680, ниволумаб, пембролизумаб, RN888 (см. WO2016/092419), синтилимаб, спартализумаб, STI-A1110, тислелизумаб и TSR-042. В некоторых воплощениях антитело против PD-1 имеет VH, как показано в SEQ ID NO: 4, и VL, как показано в SEQ ID NO: 8 в US 10155037. Примеры антител против PD-L1, которые полезны в способе лечения, лекарственных средствах и применениях по настоящему изобретению, включают атезолизумаб, дурвалумаб, BMS-936559 (MDX-1105) и LY330054.

Раскрытые виды комбинированной терапии могут вызывать синергический терапевтический эффект, то есть эффект, превышающий сумму их индивидуальных эффектов или терапевтических результатов. Например, синергический терапевтический эффект может быть эффектом по меньшей мере примерно в два раза большим, чем терапевтический эффект, вызываемый отдельным агентом или суммой терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере примерно в пять раз большим, или по меньшей мере примерно в десять раз большим, или по меньшей мере примерно в двадцать раз большим, или по меньшей мере примерно в пятьдесят раз большим, или по меньшей мере примерно в сто раз большим. Синергический терапевтический эффект также может наблюдаться как увеличение терапевтического эффекта по меньшей мере на 10% по сравнению с терапевтическим эффектом, вызываемым отдельным агентом или суммой терапевтических эффектов, вызываемых отдельными агентами данной комбинации, или по меньшей мере на 20%, или по меньшей мере на 30%, или по меньшей мере на 40%, или по меньшей мере на 50%, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 100%, или более. Синергический эффект также является эффектом, который позволяет снизить дозировку терапевтических агентов, когда их используют в комбинации.

Наборы.

Поскольку может быть желательным введение комбинации активных соединений, например, с целью лечения конкретного заболевания или состояния, в объем настоящего изобретения входит то, что две или более фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, могут быть удобно объединены в виде набора, подходящего для совместного введения композиций. Таким образом, набор по изобретению включает две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, секционный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является обычная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и тому подобного.

Набор по изобретению особенно подходит для введения различных лекарственных форм, например пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для подбора доз отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы облегчить соблюдение режима лечения, набор обычно включает инструкции по применению и может быть снабжен памяткой.

## Примеры

Общие способы.

Экспериментальные методики синтеза.

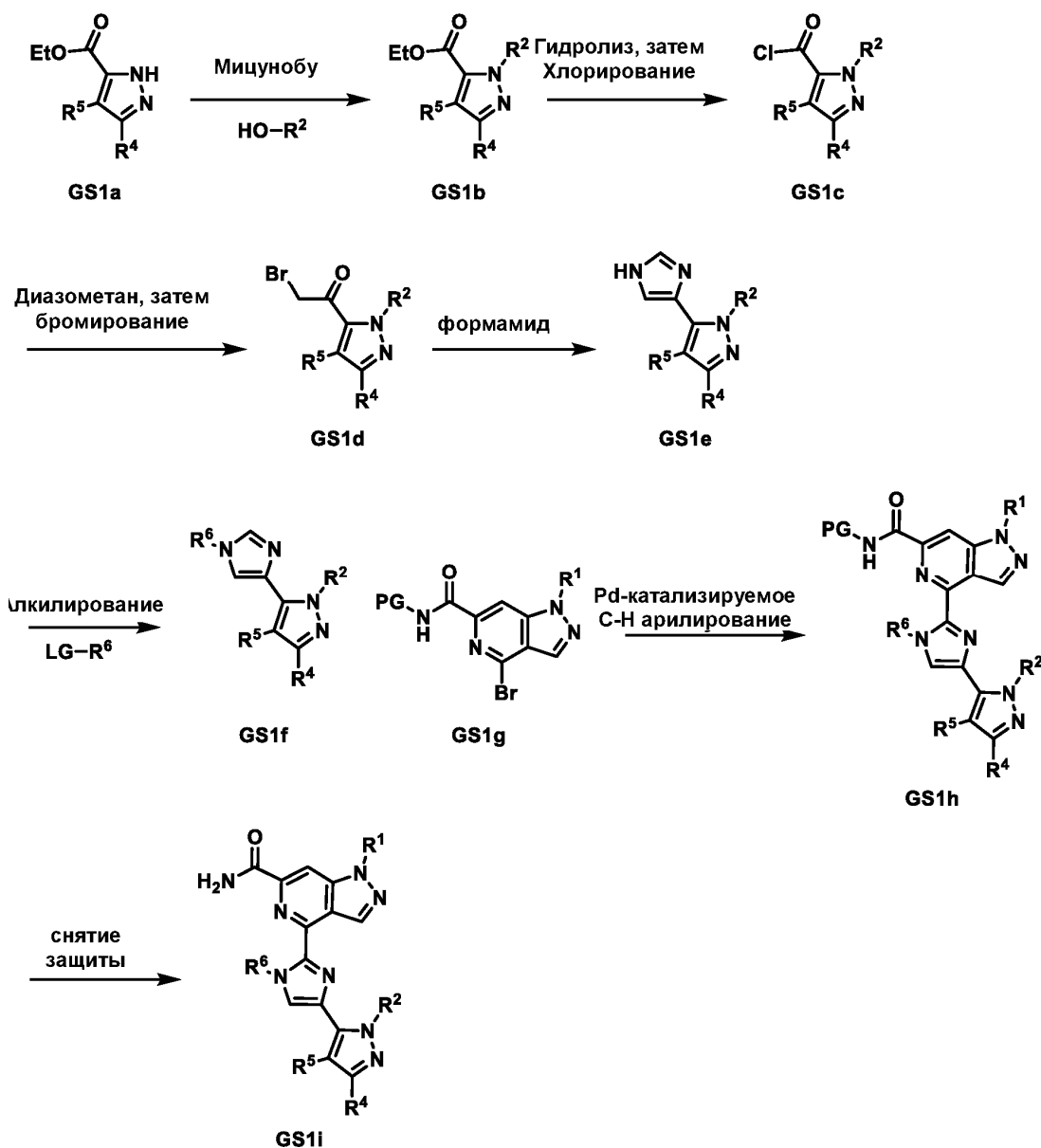
Эксперименты обычно проводили в инертной атмосфере (азота или аргона); в частности, в случаях, когда использовали чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты обычно использовали без дополнительной очистки и сушили над молекулярными ситами (обычно, над продуктами Sure-Seal™ от Aldrich Chemical Company, Милуоки,

Висконсин). Масс-спектрометрические данные регистрировали любым из следующих методов: жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ЖХ-МС), химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД), ионизация электрораспылением (ИЭР) или жидкостная хроматография/времяпролетная масс-спектрометрия (LC-TOF). Химические сдвиги в результатах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) выражали в частях на миллион (м.д.) относительно остаточных пиков используемых дейтерированных растворителей.

Для методик синтеза, относящихся к другим примерам или способам, реакционный протокол (продолжительность реакции и температура) может варьировать. В общем, за реакциями следовала тонкослойная хроматография, ЖХ-МС или ВЭЖХ; когда было уместно, реакционные смеси подвергали окончательной обработке. Очистки могут варьировать от эксперимента к эксперименту; в общем, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирали с целью получения подходящих времен удерживания. Если не указано особо, то фракции, полученные после обращенно-фазовой ВЭЖХ, концентрировали путем лиофилизации/сушки сублимацией. Промежуточное и конечное соединения хранили при 0°C или комнатной температуре в закрытых сосудах или колбах под азотом. Названия соединений генерировали с использованием программного обеспечения Chemdraw или ACD Labs.

Используемые для растворителей и/или реагентов аббревиатуры основаны на рекомендациях American Chemical Society и проиллюстрированы ниже: Ac означает ацетил; AcOH означает уксусную кислоту; Ac<sub>2</sub>O означает уксусный ангидрид; Ad означает адамантил; Bipy означает 2,2'-бипиридин, или 2,2'-дипиридин, или 2,2'-дипиридил; Bn означает бензил; Bu означает бутил; CataCXium означает ди-(1-адамантил)-*n*-бутилфосфин; CataXCium A-Pd-G3 означает метансульфонат [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II); CO означает монооксид углерода; DIAD означает диизопропилазодикарбоксилат; DBU означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен; DCE означает 1,2-дихлорэтан; DCM означает дихлорметан; DIPEA означает *N,N*-диизопропилэтиламин; DMA означает диметилацетамид; DMB означает 2,4-диметоксибензил; DMF означает *N,N*-диметилформамид; DMF DMA означает диметилацеталь *N,N*-диметилформамида; DMSO означает диметилсульфоксид; dppf означает 1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин); dtbbpy означает 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил; Et означает этил; EtOAc означает этилацетат; h (hr) или ч означают час; HFIP означает 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол; ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; [Ir(cod)OMe]<sub>2</sub> означает бис(1,5-циклооктадиен)ди- $\mu$ -метоксидиридий(I) или [Ir(OMe)(1,5-cod)]<sub>2</sub> или димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I); KOAc означает ацетат калия; LC означает жидкостную хроматографию; ЖХ-МС означает жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией; *m*-CPBA означает 3-хлорпероксибензойную кислоту или мета-хлорпербензойную кислоту или *m*CPBA; Me означает метил; MeOH означает метанол; MeCN или ACN означают ацетонитрил; MsOH означают метансульфоновую кислоту; *n*-Bu означает *n*-бутил; *n*-BuLi означает *n*-бутиллитий; NCS означает *N*-хлорсукцинимид; Pin или Pinacol означают 2,3-диметил-2,3-бутандиол или тетраметилэтиленгликоль; Pd(OAc)<sub>2</sub> означает ацетат палладия(II); Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> означает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II); Phen означает 1,10-фенантролин; Ph означает фенил; PMB означает пара-метоксибензил; PhMe или Tol означают толуол; PivOH означает триметилуксусную кислоту; к.т. означает комнатную температуру; TEA означает триэтиламин; TFA означает трифторуксусную кислоту; Tf<sub>2</sub>O означает трифторметансульфонный ангидрид; THF означает тетрагидрофуран; TMS означает триметилсилил; Ts означает тозил или толуолсульфонил; T3P означает 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид; Xantphos означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

## Общая схема I

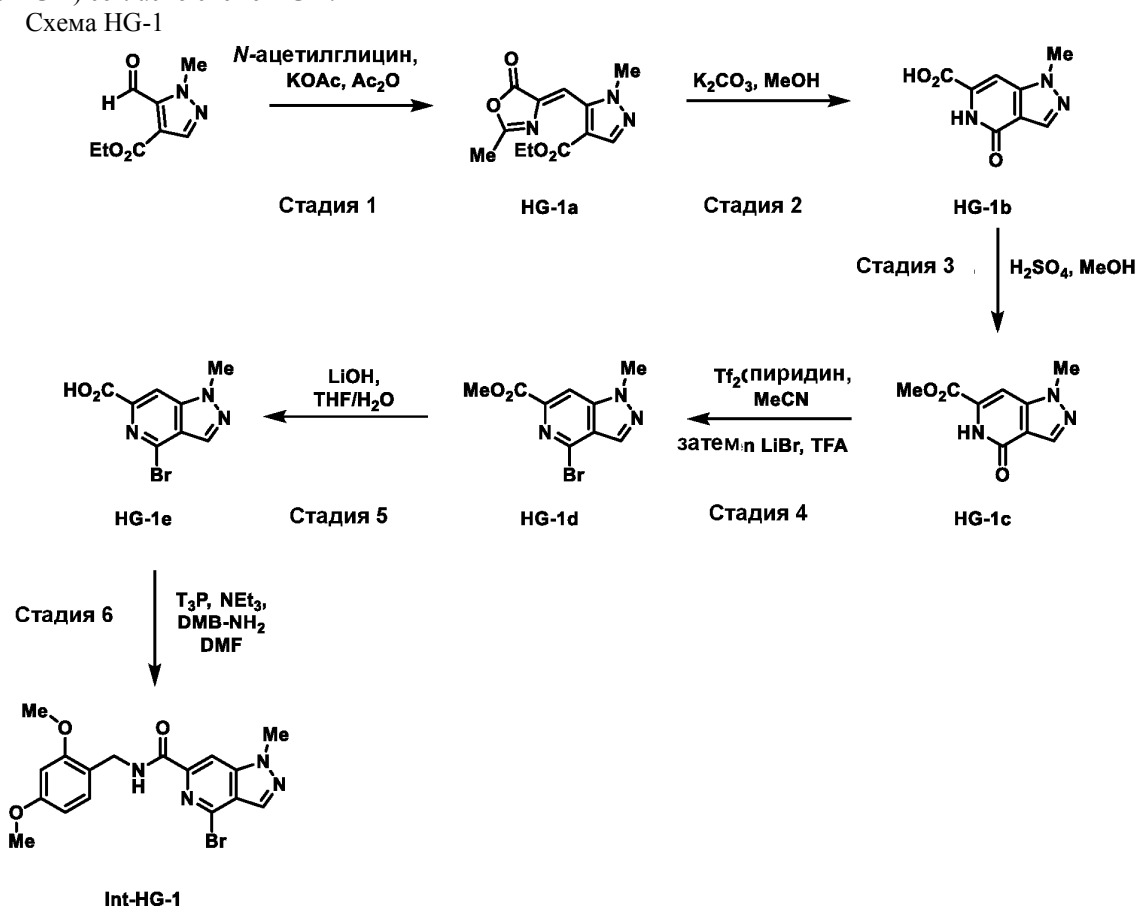


Как проиллюстрировано на общей схеме I, соединение типа GS1a может быть алкилировано спиртами (HO-R<sup>2</sup>) в условиях алкилирования Мицунобу, применяя подходящий активирующий агент (такой как ди-изопропилазодикарбоксилат) и триалкил/триарилфосфин (такой как три-н-бутилфосфин или трифенилфосфин) в подходящем растворителе (таком как THF, PhMe или подобный растворитель) при температурах в диапазоне от -20°C до к.т. с получением соединений, таких как GS1b. Соединение, такое как GS1b, может быть гидролизовано в щелочных условиях с использованием подходящего основания (MOH, где M представляет собой Li, Na, K или Cs) в подходящем растворителе (таком как THF, MeOH, вода или подобный растворитель) с последующим хлорированием подходящим хлорирующим агентом (таким как оксалилхлорид или тионилхлорид) в подходящем растворителе (таком как THF, PhMe, DCM, DCE или DMF) с получением соединений, таких как GS1c. Соединение, такое как GS1c, может быть алкилировано диазометаном или его эквивалентом (таким как триметилсилилдиазометан) в подходящем растворителе (таком как диэтиловый эфир, THF, MeCN или подобный растворитель) с последующим бромированием подходящим бромлирующим агентом (таким как HBr, бромид железа(III) или подобный агент) в подходящем растворителе (таком как AcOH, DCM, диэтиловый эфир, MeCN, EtOAc или подобный растворитель) с получением соединений, таких как GS1d. Соединение, такое как GS1d, может быть конденсировано в чистом формамиде обычно при температурах более 140°C с получением соединений, таких как GS1e. Соединение, такое как GS1e, может быть алкилировано алкильной группой (R<sup>6</sup>-LG), несущей подходящую защитную группу (LG) (такую как Cl, Br, OTs или подобную уходящую группу), с подходящим основанием (таким как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MN, где M представляет собой Na, K или подобное основание) в подходящем растворителе (DMF, DMSO, THF или подобный растворитель) с получением соединений, таких как GS1f. Соединение типа GS1f может быть подвергнуто перекрестному сочетанию с со-

единением типа GS1g посредством C-H активации (SynLett. 2020, 31, 1015-1021) в присутствии подходящей каталитической системы (такой как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub> или подобный катализатор), иногда в присутствии медного со-катализатора (такого как CuCl, CuBr, CuI, Cu(Xantphos)Cl, Cu(MeCN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>, Cu(Phen)PPh<sub>3</sub>Br или подобный катализатор), иногда в присутствии дополнительного фосфинового лиганда (такого как PPh<sub>3</sub>, cataCXium A, Xantphos, PCy<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> или подобный фосфиновый лиганд) с подходящим основанием (таким как CsOPiv, CsOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>+PivOH, TMPMgCl LiCl, или TMPZnCl LiCl, DBU, n-BuLi+ZnCl<sub>2</sub>, или подобная комбинация оснований) в подходящем растворителе (таком как PhMe, диоксан, MeCN, TFE, трет-амиловый спирт или подобный растворитель) при температурах в диапазоне от к.т. до 150°C с получением соединений, таких как GS1h. Соединения, такие как GS1h, могут содержать кислотолabile защитные группы, которые могут быть удалены на данной стадии с использованием условий (таких как TFA/DCM или MsOH/HFIP), известных в данной области техники (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981 или Protecting Groups, 10 Georg Thieme Verlag, 1994) с получением соединений, таких как GS1i. Соединения на каждой стадии могут быть очищены стандартными методами, такими как колоночная хроматография, кристаллизация или обращенно-фазовая СФХ или ВЭЖХ. При необходимости разделение региоизомеров или стереоизомеров любого продукта в последовательности синтеза может быть осуществлено стандартными методами, известными в данной области техники, такими как хиральная СФХ или ВЭЖХ, с получением индивидуальных регио- или стереоизомеров. Переменные, такие как PG, LG и R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>, являются такими, как определено и/или изображено здесь в воплощениях, на схемах, в примерах и пунктах формулы изобретения.

Получение промежуточных соединений головной группы (HG).

Получение 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамиды (Int-HG-1) согласно схеме HG-1.



Стадия 1. Синтез этил-1-метил-5-{{(4Z)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден}метил} пиразол-4-карбоксилата (HG-1a).

К раствору этил-5-формил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (10,7 г, 58,6 ммоль) и *N*-ацетилглицина (10,3 г, 88,0 ммоль, 1,5 экв.) в уксусном ангидриде (15 мл, 4M) при комнатной температуре добавляли ацетат калия (9,09 г, 88,0 ммоль, 1,5 экв.) и к данной суспензии добавляли дополнительно 5 мл Ac<sub>2</sub>O с возобновлением перемешивания. Затем ее закрывали уплотнителем и нагревали до 100°C. Во время нагревания белая мутная суспензия превращалась в желтый прозрачный раствор, который через 10 мин становился коричневым. Через 1 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. ТСХ-анализ (2:1 гептан/EtOAc, KMnO<sub>4</sub> краситель) показал израсходование исходного вещества (Rf=0,61) наряду с образованием продукта (Rf=0,29). Реакционную смесь затем переносили в стакан объемом 100 мл,

промывали этот реакционный сосуд DCM и добавляли по каплям насыщ. водный бикарбонат натрия при перемешивании с помощью магнитной мешалки до прекращения бурного выделения пузырьков. Затем содержимое этого стакана переносили на делительную воронку, где органический слой отделяли. Затем водный слой экстрагировали 4×100 мл 3:1 DCM/iPrOH и 2×150 мл DCM. Объединенные органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный темно-коричневый остаток растворяли в примерно 5 мл DCM. К нему добавляли МТВЕ по каплям (примерно 5 мл) и эту смесь затем вливали в колбу, содержащую 200 мл гептана. После обработки ультразвуком из раствора выпадал желтый твердый осадок, который отфильтровывали при пониженном давлении. Маточный раствор затем оставляли отстаиваться при 0°C в течение 2 ч, после чего еще одна порция продукта выпадала в осадок, который вновь отфильтровывали при пониженном давлении. Эти две партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения этил-1-метил-5-{{[(4Z)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден]метил}-пиразол-4-карбоксилата (HG-1a) в виде светло-желтого твердого вещества (15,2 г, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.93 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.29 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.34 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-1b).

К этил-1-метил-5-{{[(4Z)-2-метил-5-оксо-1,3-оксазол-4-илиден]метил}-пиразол-4-карбоксилату (HG-1a) (15,2 г, 57,8 ммоль) в метаноле (57,8 мл, 1 М) добавляли карбонат калия (16,8 г, 116 ммоль, 2 экв.) и сосуд затем закрывали крышечкой и нагревали до 70°C. После перемешивания в течение 16 ч мутный раствор, который до этого был темно-коричневым, светлел до рыжевато-коричневого. Основываясь на ЖХ-МС-анализе, весь исходный материал был израсходован, поэтому охлажденную смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали MeOH и МТВЕ. Добавление МТВЕ к полученному фильтрату приводило к дополнительному образованию твердого вещества, которое снова отфильтровывали с использованием того же оборудования. Осадок на фильтре затем суспендировали в H<sub>2</sub>O и добавляли конц. HCl для подкисления до pH 1. Происходило осаждение рыжеватого твердого вещества, которое отфильтровывали при пониженном давлении, после чего фильтрат разбавляли 1:1 MeOH/МТВЕ и фильтровали снова при пониженном давлении. Эти две партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-1b) в виде рыжеватого твердого вещества (10,46 г, выход 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.56 (s, 1H), 8.11 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.40 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез метил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (HG-1c).

К 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоте (HG-1b) (10,46 г, 54,17 ммоль) в метаноле (40 мл, 1,4 М) добавляли по каплям конц. серную кислоту (90 ммоль, 5 мл, 2 экв.). Это приводило к экзотермической реакции при добавлении каждой капли. Полученную желтую взвесь нагревали до 70°C. Через 17 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к этому моменту времени исходный материал, по-видимому, был израсходован, и из раствора начинало осажаться белое микрокристаллическое твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении и осадок на фильтре промывали водой. Эту первую партию собирали, после чего фильтрат разбавляли 5 мл ACN, 5 мл МТВЕ и 10 мл EtOH, затем оставляли отстаиваться при 0°C. Через 2 ч белые микрокристаллы, которые осаждались из раствора, собирали посредством вакуум-фильтрации и объединяли с ранее полученной первой партией с получением указанного в заголовке соединения метил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (HG-1c) в виде белого твердого вещества (11,1 г, 99,0%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8.20 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.56 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез метил-4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (HG-1d).

К 1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилату (HG-1c) (11,1 г) в ацетонитриле (53,9 мл, 1,0 М) добавляли пиридин (6,51 мл, 80,8 ммоль, 1,5 экв.) одной порцией с последующим добавлением Tf<sub>2</sub>O ангидрида (13,6 мл, 80,8 ммоль, 1,5 экв.) порциями примерно по 1 мл. После добавления 6 мл цвет раствора менялся с желтого на красный (хотя и оставаясь мутным), и после добавления оставшейся части трифторметансульфонового ангидрида реакционный раствор снова становился желтым и прозрачным. Через 45 мин ЖХ-МС анализ показал израсходование исходного вещества наряду с ясным образованием трифторметансульфоната. К этой реакционной смеси затем добавляли бромид лития (23,4 г, 269 ммоль, 5 экв.) и трифторуксусную кислоту (5,23 мл, 59,3 ммоль, 1,1 экв.) с получением оранжевой суспензии. Через 1 ч от этого момента времени ЖХ-МС анализ показал исчезновение трифторметансульфоната и превращение в бромид. Реакционную смесь затем медленно вливали в колбу Эрленмейера, содержащую 200 мл насыщ. NaHCO<sub>3</sub>, при перемешивании с помощью магнитной мешалки. После прекращения выделения газа двухфазную смесь переносили на делительную воронку, содержащую 800 мл EtOAc, встряхивали и водный слой отбрасывали. Органический слой затем промывали один раз тиосульфатом натрия для обесцвечивания и два слоя разделяли. Органические фазы сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное коричневое масло

растворяли в 10 мл DCM и к нему добавляли 10 мл MeCN и 10 мл ацетона. Этот мутный раствор оставляли при 0°C в течение ночи, после чего продукт выпадал в осадок, и его собирали посредством вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения метил-4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (HG-1d) в виде рыжеватого твердого вещества (11,77 г, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.23 (1H, d, J=1 Гц), 8.14 (1H, d, J=1,0 Гц), 4.16 (3H, s), 4.05 (3H, s).

Стадия 5. Синтез 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-1e).

4-Бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (HG-1d) (1333 мг, 4,935 ммоль) добавляли в колбу, содержащую 5 мл тетрагидрофурана и 2 мл H<sub>2</sub>O. К этому раствору добавляли гидроксид лития (177 мг, 7,40 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться. Через 2 ч ЖХ-МС анализ показал израсходование исходного вещества наряду с образованием продукта. Реакционную смесь подкисляли до pH 1 с помощью конц. HCl, после чего она становилась мутной. Полученную кислую суспензию оставляли при 0°C в течение 1 ч, после чего наблюдалось осаждение продукта. Это твердое вещество собирали с использованием вакуум-фильтрации с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-1e) в виде белого полукристаллического твердого вещества (1,15 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (1H, br s), 8.49 (1H, d, J=0,8 Гц), 8.32 (1H, d, J=0,8 Гц), 4.18 (3H, s).

Стадия 6. Синтез 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-1).

К суспензии 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (HG-1e) (1,90 г, 9,79 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли сначала триэтиламин (4,13 мл, 29,4 ммоль), а затем диметоксибензиламин (1,64 г, 9,79 ммоль), причем добавление последнего давало прозрачный раствор. К этому раствору добавляли T<sub>3</sub>P (8,60 мл, 50% в EtOAc, 14,7 ммоль), после чего раствор становился желтым и значительно нагревался. Через 30 мин ЖХ-МС анализ мутной желтой суспензии показал израсходование исходного вещества и образование продукта. Его разбавляли 5 мл EtOAc при перемешивании с помощью магнитной мешалки, затем фильтровали при пониженном давлении. Твердое вещество промывали EtOAc и сушили с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-1) в виде белого твердого вещества (3,18 г, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.53-8.38 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=1 Гц), 8.09 (1H, d, J=1,0 Гц), 7.28 (1H, s), 6.50 (2H, dd, J=8,2, 2,4 Гц), 6.45 (2H, dd, J=8,2, 2,4 Гц), 4.63 (2H, d, J=6,1 Гц), 4.13 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.80 (3H, s).

Получение 4,6-дихлор-1-этил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-2) согласно схеме HG-2.

Схема HG-2

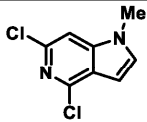


Стадия 1. Синтез 4,6-дихлор-1-этил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-2).

В реакционную колбу, содержащую 4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (HG-2a) (1000 мг, 5,35 ммоль) в виде раствора в THF (16 мл), охлаждали на ледяной бане до 0°C и загружали порциями NaH (60 мас.% в минеральном масле, 428 мг, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, в течение которых получили коричневый раствор. К реакционной смеси добавляли этилийодид (917 мг, 5,88 ммоль) с последующим перемешиванием при 0°C в течение дополнительных 30 мин. На данной стадии ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. ЖХ-МС анализ показал, что исходное вещество все еще присутствует, поэтому реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Добавляли дополнительную аликвоту этилийодида (415 мг, 2,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (5 мл) и раствор концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Isco, 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1-этил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-2) (482,3 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=215,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.12 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7.30 (d, J=0,9 Гц, 1H), 4.39 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1.54(t, J=7,3 Гц, 4H).

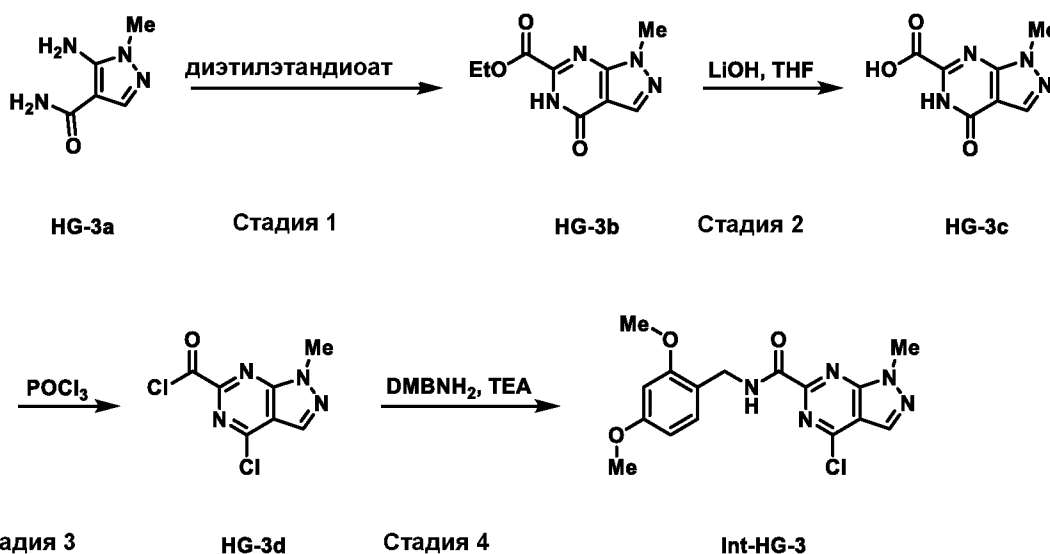
Промежуточное соединение в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадии 1 для синтеза 4,6-дихлор-1-этил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-2) согласно схеме HG-2, применяя имеющийся в продаже 4,6-дихлор-1H-пирроло[3,2-с]пиридин в качестве исходного вещества с несущественными изменениями или заменами в проиллюстрированной методике, которые специалист в данной

области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-HG-6	 4,6-дихлор-1-метил-1H- пирроло[3,2-с]пиримидин	ЖХ-МС [M+H]=201,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6.60 (d, J=3,2 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H).

Получение 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид (Int-HG-3) согласно схеме HG-3.

Схема HG-3



Стадия 1. Синтез этил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилата (HG-3b).

В реакционную колбу, содержащую 5-амино-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (HG-3a) (1,5 г, 10,70 ммоль), добавляли диэтилэтандиоат (25 мл). Реакционную смесь кипятили при 185°C в течение ночи. Колбу прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры, что привело к осаждению серого твердого вещества. Это серое твердое вещество отфильтровывали и промывали петролейным эфиром. Твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения этил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилата (HG-3b) (582 мг, 25%) в виде серого твердого вещества. ГХ/МС m/z 222,1 [M]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=12.68-12.41 (m, 1H), 8.27-7.99 (m, 1H), 4.52-4.27 (m, 2H), 4.03-3.82 (m, 3H), 1.44-1.18 (m, 3H).

Стадия 2. Синтез 4-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (HG-3c).

В реакционную колбу, содержащую этил-1-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксилат (HG-3b) (300,0 мг, 1,35 ммоль), добавляли THF (12 мл) и раствор гидроксида лития (80,8 мг, 3,38 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение ночи и затем нагревали при 50°C 2 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом водный раствор подкисляли путем добавления по каплям HCl (1 н.) до достижения pH 2-3. Раствор разбавляли водой и переносили на делительную воронку. Водную фазу экстрагировали 2 порциями DCM/IPA (3:1, 60 мл каждая). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток дополнительно сушили в глубоком вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения 4-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновой кислоты (HG-3c) (240 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 195,1 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=12.37-12.16 (m, 1H), 8.23-8.03 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбонилхлорида (HG-3d).

В реакционную колбу, содержащую 4-гидрокси-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоновую кислоту (HG-3c) (300 мг, 1,55 ммоль), добавляли оксихлорид фосфора (4,74 г, 30,9 ммоль, 2,88 мл). Колбу оборудовали обратным холодильником и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение

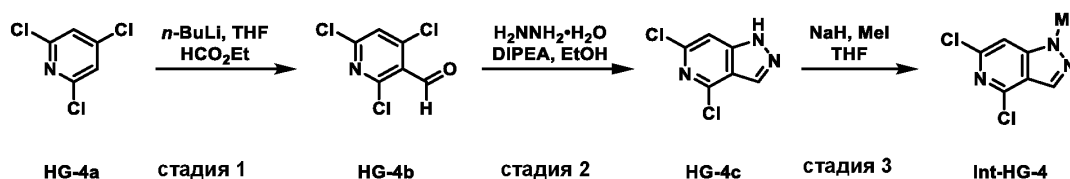


ние 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подвергали азеотропной перегонке с PhMe два раза с получением указанного в заголовке соединения 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-карбонилхлорида (HG-3d) (357 мг, 98%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  227 [M-1] (метилвый эфир).

Стадия 4. Синтез 4-хлор-N-(2,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-карбоксамид (Int-HG-3).

В реакционную колбу, содержащую 4-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-карбонилхлорид (HG-3d) (357 мг, 1,55 ммоль), добавляли DCM (8 мл). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением триэтиламина (938 мг, 9,27 ммоль, 1,29 мл). К этой смеси добавляли 1-(2,4-диметоксифенил)метанамин (775 мг, 4,64 ммоль, 0,696 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12g SiO<sub>2</sub>, Isco, 3% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 4-хлор-N-(2,4-диметоксифенил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-карбоксамид (Int-HG-3) (224 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $m/z$  362 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=9.22-9.13 (m, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 6.52-6.46 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 3H), 3.77-3.74 (m, 3H).

Получение метил-4,6-дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-4) согласно схеме HG-4. Схема HG-4



Стадия 1. Синтез 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (HG-4b).

Раствор 2,4,6-трихлорпиридина (HG-4a) (9,00 г, 49,3 ммоль) в безводном THF охлаждали до -68°C (внутренняя температура) в атмосфере N<sub>2</sub> и добавляли по каплям *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 20,7 мл, 51,8 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже -63°C (внутренняя температура). Смесь перемешивали при -68°C (внутренняя температура) в течение 30 мин. Добавляли по каплям этилформиат (4,75 г, 64,1 ммоль), поддерживая температуру реакции ниже -63°C (внутренняя температура). Смесь перемешивали при -68°C (внутренняя температура) в течение 1 ч. ТСХ-анализ показал израсходование исходного вещества. Эту смесь вливали в смесь 1:1 льда и насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80g SiO<sub>2</sub>, 0-5% EtOAc/петролейный эфир). Смешанные фракции снова очищали посредством флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, 0-5% EtOAc/петролейный эфир). Партии продукта объединяли с получением указанного в заголовке соединения 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (HG-4b) (8,62 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.42 (s, 1H), 7.46 (s, 1H).

Стадия 2. Синтез 4,6-дихлор-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (HG-4c).

Раствор 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбальдегида (HG-4b) (4,00 г, 19,0 ммоль) и DIPEA (7,62 г, 58,9 ммоль) в EtOH (100 мл) охлаждали до -20°C в атмосфере N<sub>2</sub> и добавляли по каплям моногидрат гидразина (3,81 г, 76,0 ммоль). Смесь перемешивали при -20°C в течение 24 ч и затем при 30°C в течение 16 ч. ЖХ-МС анализ показал образование массы целевого продукта. Раствор концентрировали до сухого состояния. Полученные твердые вещества суспендировали в смеси 1:2 EtOAc/петролейный эфир (300 мл) в течение 30 мин. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Осадок на фильтре очищали посредством флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, 8-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (HG-4c) (1,6 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14.06 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (d, J=1,0 Гц, 1H).

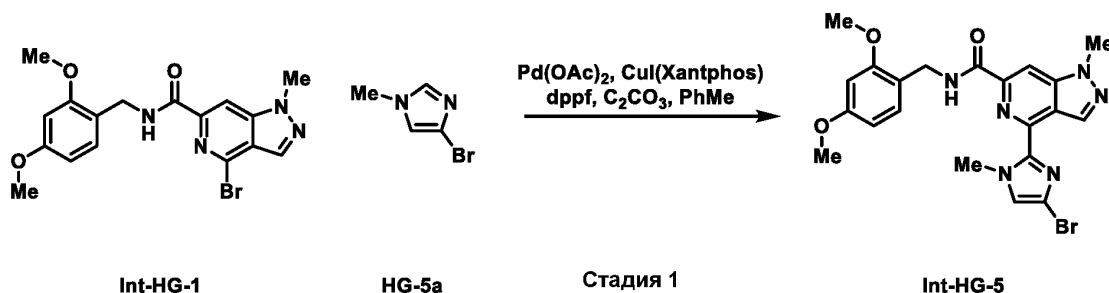
Стадия 3. Синтез 4,6-дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-4).

К раствору 4,6-дихлор-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (HG-4c) (1,25 г, 6,65 ммоль) в безводном THF при 0°C добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 500 мг, 12,5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и затем добавляли по каплям йодметан (1,89 г, 13,3 ммоль) при той же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем 16 ч при 25°C. ТСХ-анализ (2:1 EtOAc/петролейный эфир) показал полное израсходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и затем концентрировали для удаления THF. Водную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO<sub>2</sub>, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-4) (510 мг, выход 38%) в виде не совсем

белого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.42 (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8.05 (d,  $J=0,9$  Гц, 1H), 4.12 (s, 3H).

Получение 4-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)-метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-5) согласно схеме HG-5.

Схема HG-5



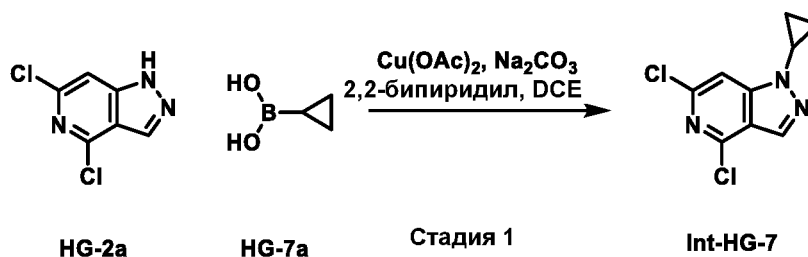
Стадия 1. Синтез 4-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-5).

Густую светло-коричневую суспензию 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (7,23 г, 17,8 ммоль), бром-1-метил-имидазола (HG-5a) (2,34 г, 14,5 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (320 мг, 1,43 ммоль),  $\text{CuI}$ Xantphos (3,29 г, 4,27 ммоль), dppf (397 мг, 0,717 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (14,0 г, 42,9 ммоль) в PhMe (130 мл) продували  $\text{N}_2$  пять циклов и нагревали до  $125^\circ\text{C}$  при перемешивании в течение 17 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через набивку целита и осадок на фильтре промывали DCM (100 мл) и EtOAc (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (330g  $\text{SiO}_2$ , Isco, 0-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением целевого продукта, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество дополнительно очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка YMC Triart C18  $250 \times 50 \text{ мм} \times 7 \text{ мм}$ , 36-76% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 60 мл/мин). Содержащие продукт фракции концентрировали в вакууме и растирали с MeOH в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и твердые вещества собирали. Выделенное вещество дополнительно сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения

4-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-5) (2,47 г, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+=486,1$  (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta=8.88$  (d,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8.26 (d,  $J=1,0$  Гц, 2H), 7.30 (d,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6.47 (dd,  $J=2,4, 8,3$  Гц, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.65 (d,  $J=6,0$  Гц, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

Получение 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-7) согласно схеме HG-7.

Схема HG-7



Стадия 1. Синтез 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-7).

Реакционный сосуд, содержащий 4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (HG-2a) (150 мг, 0,798 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (129 мг, 1,50 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (159 мг, 1,50 ммоль),  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (136 мг, 0,749 ммоль) и 2,2'-бипиридин (117 мг, 0,749 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,5 мл) нагревали до  $70^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 3 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) и фильтровали через набивку целита. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл $\times$ 2). Объединенный органический экстракт сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-7) (132 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+=227,9$  (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 8.06 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 1.21-1.26 (m, 4H).

Получение 4,6-дихлор-1-(дифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-8) согласно схеме HG-8.

Схема HG-8



HG-2a

HG-8a

стадия 1

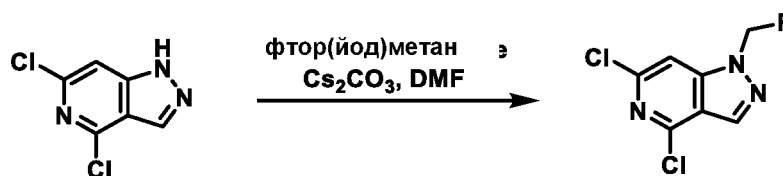
Int-HG-8

Стадия 1. Синтез 4,6-дихлор-1-(дифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-8).

К раствору 4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (HG-2a) (300 мг, 1,60 ммоль) и KF (275 мг, 4,73 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли диэтил(бромдифторметил)-фосфонат (HG-8a) (511 мг, 1,91 ммоль) при комнатной температуре (30°C) и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме, затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 5-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1-(дифторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-8) (120 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=237,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (t, J=59,0 Гц, 1H).

Получение 4,6-дихлор-1-(фторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-9) согласно схеме HG-9.

Схема HG-9



HG-2a

стадия 1

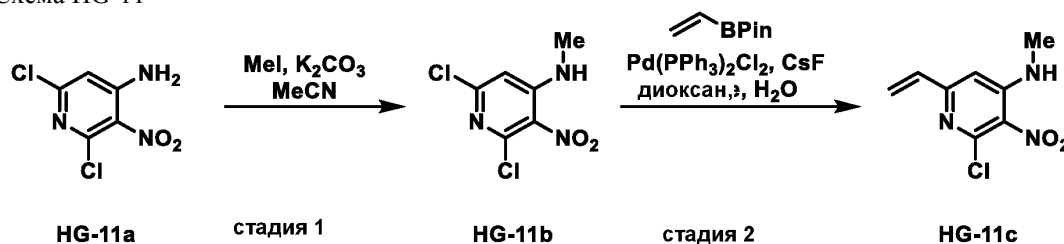
Int-HG-9

Стадия 1. Синтез 4,6-дихлор-1-(фторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-9).

К желтой суспензии 4,6-дихлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (HG-2a) (150 мг, 0,798 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (520 мг, 1,60 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли фтор(йод)метан (162,3 мг, 1,015 ммоль). Полученную темно-серую смесь перемешивали при комнатной температуре (27°C) в течение 1,5 ч. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc 2:1, UV и I<sub>2</sub>) показал завершение реакции. Полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл×3). Объединенные органические экстракты промывали раствором (10 мл×3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/петролейный эфир от 0% до 12%, колонка силикагеля 12g) с получением указанного в заголовке соединения 4,6-дихлор-1-(фторметил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-9) (131 мг, 74,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.24 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.30 (d, J=53,8 Гц, 2H).

Получение метил-6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоксилата(Int-HG-11) согласно схеме HG-11.

Схема HG-11



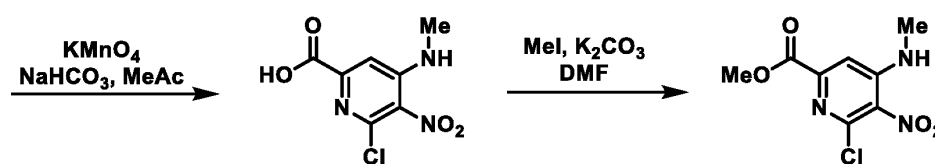
HG-11a

стадия 1

HG-11b

стадия 2

HG-11c



стадия 3

HG-11d

стадия 4

Int-HG-11

Стадия 1. Синтез 2,6-дихлор-N-метил-3-нитропиридин-4-амина (HG-11b).

В реакционный сосуд, содержащий 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амин (HG-11a) (2,00 г, 9,61 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,66 г, 19,2 ммоль) в MeCN (30 мл), добавляли йодметан (0,921 мл, 14,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 90°C в течение 5 ч, затем добавляли дополнительное количество йодметана (0,898 мл, 14,4 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 5 ч. К этой реакционной смеси затем добавляли дополнительное количество йодметана (1,20 мл, 19,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g  $SiO_2$ , Combi-flash, 5-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 2,6-дихлор-N-метил-3-нитропиридин-4-амина (HG-11b) (960 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=221,8 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 6.80 (br s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.02(d, J=5,0 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-хлор-6-этинил-N-метил-3-нитропиридин-4-амина (HG-11c). Раствор 2,6-дихлор-N-метил-3-нитропиридин-4-амина (HG-11b) (1,06 г, 4,77 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (882 мг, 5,73 ммоль), CsF (2,18 г, 14,3 ммоль),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (335 мг, 0,477 ммоль) в 1,4-диоксане (10,6 мл) и  $H_2O$  (5,3 мл) дегазировали с помощью  $N_2$  3 раза, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали через набивку целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g  $SiO_2$ , Combi-flash, 3-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-6-этинил-N-метил-3-нитропиридин-4-амина (HG-11c) (385 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=213,9 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 6.96-7.08 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.53 (dd, J=16,6, 1,8 Гц, 1H), 5.68 (dd, J=10,5, 1,7 Гц, 1H), 2.99 (d, J=5,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (HG-11d).

В реакционный сосуд, содержащий 2-хлор-6-этинил-N-метил-3-нитропиридин-4-амин (HG-11c) (340 мг, 1,59 ммоль) в ацетоне (9 мл), при 27°C добавляли  $NaHCO_3$  (67 мг, 0,80 ммоль) и  $KMnO_4$  (755 мг, 4,77 ммоль, добавляемый порциями за 30 мин). Раствор перемешивали в течение 4 ч, затем разбавляли MeOH (3 мл),  $H_2O$  (3 мл) и пощелачивали до pH 10 с помощью NaOH (2 н.). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл  $\times$ 3). Затем полученный водный слой подкисляли до pH приблизительно 1-2 с помощью HCl (2 н.) и фильтровали для удаления осадка. Отфильтрованную жидкость экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times$ 3), объединенные органические фазы сушили над  $Na_2CO_3$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения 6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоновой кислоты (HG-11d) (208 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

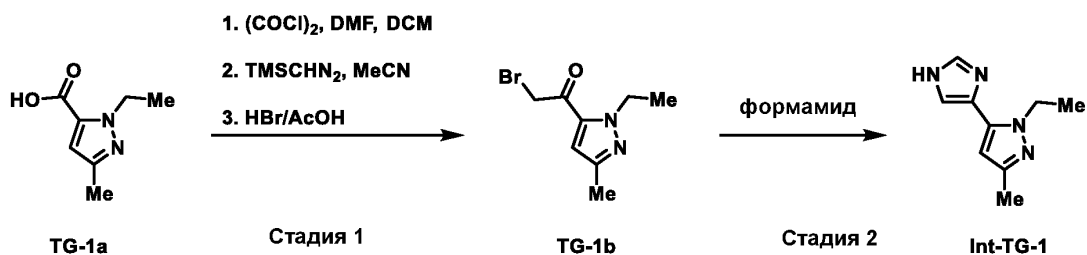
Стадия 4. Синтез метил-6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоксилата (Int-HG-11).

В реакционный сосуд, содержащий 6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоновую кислоту (HG-11d) (178 мг, 0,769 ммоль) в DMF (1,8 мл), добавляли  $K_2CO_3$  (212 мг, 1,54 ммоль) и йодметан (0,057 мл, 0,922 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли  $H_2O$  (5 мл). Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (10 мл  $\times$ 3) и объединенные органические фазы промывали рассолом (15 мл  $\times$ 3). Органическую фазу сушили над  $Na_2CO_3$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $SiO_2$ , Combi-flash, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения метил-6-хлор-4-(метиламино)-5-нитропиридин-2-карбоксилата (Int-HG-11) (108 мг, 43% для трех объединенных партий) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=245,9 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 8.07 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (d, J=5,0 Гц, 3H).

Получение промежуточных соединений хвостовой группы (TG).

Получение 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-1) согласно схеме TG-1.

Схема TG-1



Стадия 1. Синтез 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-она (TG-1b).

К желтой суспензии 1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-1a) (3 г, 19,4 ммоль) в безводном DCM (100 мл) добавляли DMF (0,1 мл) с последующим медленным добавлением  $(COCl)_2$  (3,0 мл, 35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Раствор

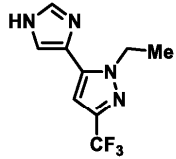
концентрировали в вакууме и неочищенный остаток упаривали дважды с DCM (50 мл каждый раз). Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. Продукт растворяли в MeCN (100 мл), охлаждали на бане лед-вода и добавляли TMSCHN<sub>2</sub> (4890 мг, 42,8 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем к раствору добавляли HBr (33% раствор в AcOH, 8,3 мл, 50 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл) и переносили на делительную воронку. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (50 мл каждая), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (220g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 85-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-она (TG-1b) (2,65 г, 59%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=6.68 (s, 1H), 4.52 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-1).

Светло-желтую смесь 2-бром-1-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-она (TG-1b) (3,20 г, 13,8 ммоль) в формамиде (14,0 мл) нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (40 мл) и переносили на делительную воронку. Фазы разделяли и формамидную фазу экстрагировали 3 порциями DCM (30 мл каждая). Объединенные DCM-экстракты концентрировали в вакууме.

Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 0-5% MeOH/EtOAc) с получением целевого продукта, содержащего остаточный формамид. Смесь растворяли в EtOAc, разбавляли 1 н. HCl водн. (4 мл) и переносили на делительную воронку. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (30 мл каждая). Затем pH водной фазы доводили с помощью 2 н. водн. NaOH до pH приблизительно 10. Водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (50 мл каждая). Объединенные органические экстракты с данной стадии сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-5% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-1) (790 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества, загрязненного приблизительно 2 экв. формамида. Полученное таким образом вещество использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7.71 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.18 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.39 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.41 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице получали согласно способам, используемым на стадиях 1-2 для синтеза 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-1), применяя имеющуюся в продаже 1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту в качестве исходного вещества с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалисты в данной области техники способны реализовать.

Номер Int-TG	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-12	 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол	ЖХ-МС [M+H]=231,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.92-8.06 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.55 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3.79-3.95 (m, 1H), 1.48 (t, J=7,3 Гц, 3H); <sup>19</sup> F ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: -61.99 (s, 1F).

Получение 2-этил-1',4'-диметил-1'H-1,4'-биимидазола (Int-TG-2) согласно схеме TG-2.  
Схема TG-2



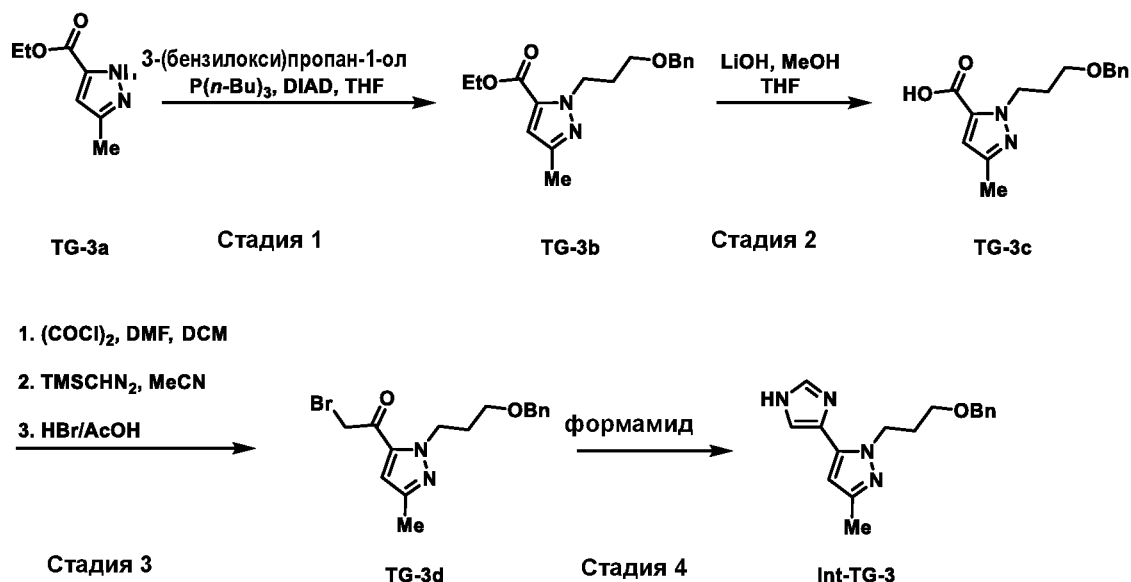
Стадия 1. Синтез 2-этил-1',4'-диметил-1'H-1,4'-биимидазола (Int-TG-2).

К смеси 4-йод-1-метилимидазола (TG-2a) (500 мг, 2,40 ммоль) и 2-этил-5-метил-1H-имидазола (TG-

2b) (530 мг, 4,81 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (313 г, 9,62 ммоль), CuI (458 мг, 2,40 ммоль), L-пролин (332 мг, 2,88 ммоль). Полученную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до 120°C (нагревательный блок) и перемешивали в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (20 мл каждая). Водную фазу насыщали рассолом и экстрагировали дополнительными 3 порциями EtOAc (20 мл каждая). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (15 мл каждая). Объединенные водные рассольные промывки подвергали обратной экстракции 3 порциями EtOAc (10 мл каждая). Органические экстракты снова объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-10% MeOH/DCM) с получением целевого продукта в виде желтого масла, загрязненного остаточным DMF. Это масло разбавляли DCM/MeOH (10:1, 20 мл) и переносили на делительную воронку. Раствор промывали 3 порциями рассола (15 мл каждая). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 2-этил-1',4'-диметил-1H-1,4'-биимидазола (Int-TG-2) (140 мг, 30%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7.36 (s, 1H), 6.83 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.77 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2.24 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1.28 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Получение 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3) согласно схеме TG-3.

Схема TG-3



Стадия 1. Синтез этил-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-3b).

Раствор этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-3a) (11,5 г, 74,6 ммоль) и 3-(бензилокси)пропан-1-ола (13,0 г, 78,3 ммоль) в THF (300 мл) охлаждали на ледяной бане с последующим добавлением по каплям P(n-Bu)<sub>3</sub> (33,2 г, 164 ммоль) и DIAD (31,7 г, 157 ммоль) при одновременном поддержании внутренней температуры реакции ниже 10°C. Ледяную баню удаляли и бесцветный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный таким образом неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (330g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения этил-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-3b) (21,4 г, 94%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+H]=302,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.43-7.25 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 4.50 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.26 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3.41 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.27 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-3c).

К раствору этил-1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-3b) (21,4 г, 70,8 ммоль) в MeOH (70 мл) добавляли THF (350 мл) и LiOH (4,45 г, 106 ммоль) в виде 1 н. водного раствора (106 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления летучих растворителей. Полученную таким образом водную суспензию переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (50 мл). Значение pH водной фазы затем доводили с помощью 1 н. водн. HCl до pH приблизительно 1 и экстрагировали EtOAc (150 мл каждая). Эти органические экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-3c) (18,3 г,

94%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=274,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=13.20 (br s, 1H), 7.39-7.23 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 4.50 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.41 (t, J=6,3 Гц, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (quin, J=6,7 Гц, 2H).

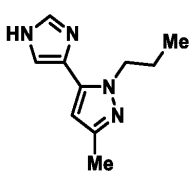
Стадия 3. Синтез 1-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-2-бромэтан-1-она (TG-3d).

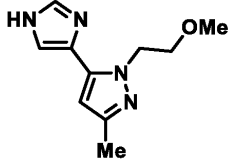
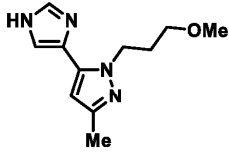
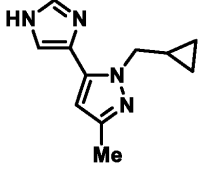
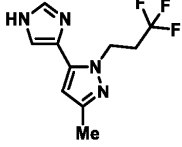
Реакцию осуществляли в виде совокупности двух партий с 6,6 г исходного вещества каждая. К бесцветному раствору 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-3c) (6,60 г, 24,1 ммоль) в DCM (2000 мл) добавляли DMF (0,3 мл) с последующим добавлением по каплям (COCl)<sub>2</sub> (3,66 мл, 43,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток совместно упаривали еще 3 раза с DCM (100 мл каждый раз). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Неочищенный продукт растворяли в MeCN (200 мл), раствор охлаждали на ледяной бане с последующим добавлением по каплям TMSCHN<sub>2</sub> (2M раствор в гексане, 26,5 мл, 52,9 ммоль) при 0°C в атмосфере инертного газа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. На данной стадии добавляли HBr (33% раствор в AcOH, 10,3 мл, 62,6 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать данную внутреннюю температуру. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Две реакционных партии объединяли, гасили водой (100 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc (200 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией рассола (200 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (330g SiO<sub>2</sub>, Biotage, 0-19% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-2-бромэтан-1-она (TG-3d) (11,3 г, 66%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=351,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-d) δ=7.37-7.34 (m, 4H), 7.33-7.29 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.53 (t, J=6,1 Гц, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.09 (m, 2H).

Стадия 4. Синтез 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3).

Реакцию осуществляли в виде совокупности из 10 партий с 1,13 г исходного вещества каждая. Раствор 1-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-2-бромэтан-1-она (TG-3d) в формамиде (2,0 мл) нагревали до 140°C и перемешивали в течение 16 ч. Все партии оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 24 ч и затем объединяли. Объединенный раствор разбавляли DCM и переносили на делительную воронку. Фазы разделяли и формамидную фазу экстрагировали DCM (30 мл). Объединенные DCM экстракты промывали водой (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии [220g SiO<sub>2</sub>, Biotage, 0-7% MeOH/(EtOAc/DCM 1:1)] с получением указанного в заголовке соединения 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3) (5,4 г, 47%) в виде коричневого твердого вещества после отстаивания. ЖХ-МС [M+H]=297,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=12.31 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.25 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 4.46 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.42 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H).

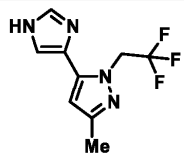
Промежуточные соединения в таблице ниже получали согласно способам для синтеза 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Реагенты/ Растворитель, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-4	пропан-1-ол ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 5-(1H-имидазол-4-ил)- 3-метил-1-пропил-1H- пиразол	ЖХ-МС [M+H]=190,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ=7.82 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.34 (d, J=0,9 Гц, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.23 (t, J=7,3 Гц, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.77 (qd, J=7,4, 14,7 Гц, 2H), 0.84 (t, J=7,4 Гц, 3H).

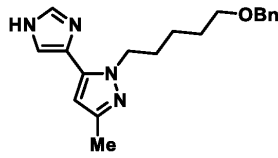
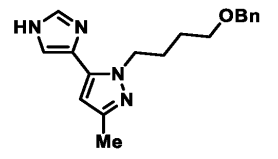
Int-TG-5	2-метоксиэтан-1-ол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 <p>5-(1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол</p>	ЖХ-МС [M+H]=207,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ=7.80 (d, <i>J</i> =0,9 Гц, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
Int-TG-6	3-метоксипропан-1-ол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 <p>5-(1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол</p>	ЖХ-МС [M+H]=221,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ=7.81 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H)
Int-TG-7	Циклопропилметанол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 <p>1-(циклопропилметил)-5-(1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол</p>	ЖХ-МС [M+H]=203,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ=7.80 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =1,1 Гц, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.22-1.13 (m, 1H), 0.47-0.40 (m, 2H), 0.25-0.18 (m, 2H).
Int-TG-8	3,3,3-трифторпропан-1-ол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 <p>5-(1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-3-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1<i>H</i>-пиразол</p>	ЖХ-МС [M+H]=245,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице получали согласно способам, используемым на стадиях 2-4 для синтеза 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1*H*-имидазол-4-ил)-3-метил-1*H*-пиразола (Int-TG-3), применяя этил-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (PCT Int. Appl., 2017198341, 23 ноября 2017) в качестве исходного вещества с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

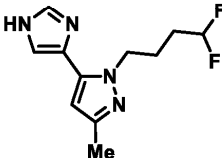
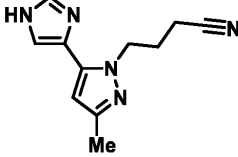


Номер Int-TG	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-9	 5-(1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)-3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол	ЖХ-МС [M+H]=230,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=12.42 (br s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.56 (q, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H).

Промежуточные соединения в таблице ниже получали согласно способам для синтеза 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1*H*-имидазол-4-ил)-3-метил-1*H*-пиразола (Int-TG-3) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

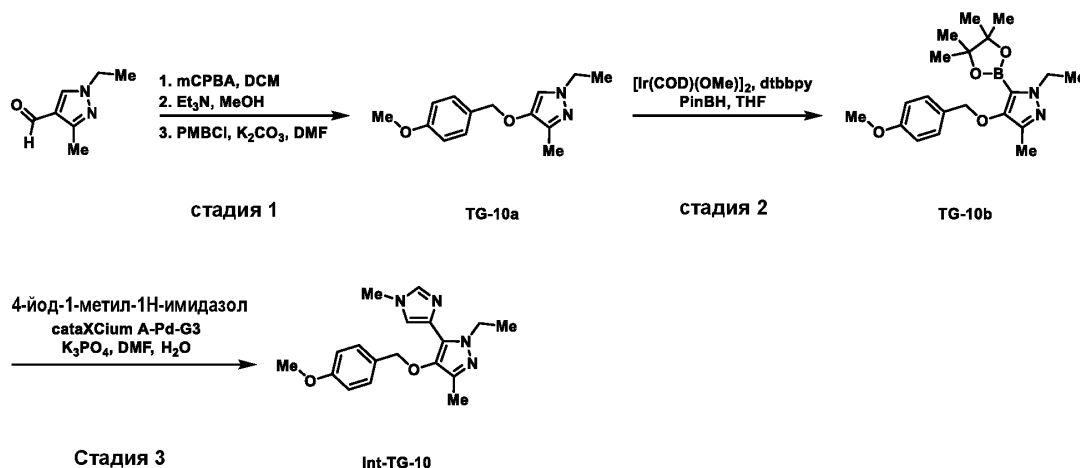
Номер Int-TG	Реагенты/ Растворитель, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-13	5-(бензилокси)-пентан-1-ол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 1-[5-(бензилокси)-пентил]-5-(1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол	ЖХ-МС [M+H]=325.1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.62 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.32 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 2H), 3.45 (t, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86 (quin, <i>J</i> =7,5 Гц, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.32-1.47 (m, 2H).
Int-TG-14	4-(бензилокси)-бутан-1-ол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 1-[4-(бензилокси)-бутил]-5-(1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)-3-метил-1 <i>H</i> -пиразол	ЖХ-МС [M+H]=311,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.71 (s, 1H), 7.27 (s, 5H), 7.15 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.33 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.92 (quin, <i>J</i> =7,4 Гц, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H).

Промежуточные соединения в таблице ниже получали согласно способам для синтеза 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1*H*-имидазол-4-ил)-3-метил-1*H*-пиразола (Int-TG-3) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Реагенты/ Растворитель, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-22	4,4-дифтор- бутан-1-ол ( <i>n</i> - Bu) <sub>3</sub> P, DIAD, THF	 1-(4,4-дифторбутил)-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол	ЖХ-МС [M+H]=241,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=12.36 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.96 (td, J=0,5, 56,2 Гц, 1H), 4.46 (t, J=6,7 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 4H); <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=-115.43 (br s, 1F).
Int-TG-26	4-бром- бутаннитрил K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF	 4-[5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]бутаннитрил	ЖХ-МС [M+H]=215,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7.72 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.24 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.57 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26-2.20 (m, 2H).

Получение 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-10) согласно схеме TG-10.

Схема TG-10



Стадия 1. Синтез 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1H-пиразола (TG-10a).

В колбу емкостью 100 мл, содержащую 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (1,0 г, 7,24 ммоль), добавляли DCM и мета-хлорпероксибензойную кислоту (mCPBA) (3,24 г, чистота 77%, 14,5 ммоль). Раствор нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, промывали смесью из насыщ. водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 2 порциями насыщ. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, рассола, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-илформиата (1 г), который использовали без дополнительной очистки. В колбу емкостью 100 мл, содержащую 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-илформиат (1 г, 6,49 ммоль), добавляли MeOH и Et<sub>3</sub>N (0,9 мл, 6,48 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор концен-

трировали в вакууме с получением 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ола в виде розового масла, которое использовали без дополнительной очистки. К раствору 1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ола (546 мг, 4,33 ммоль) и РМВСI (749 мг, 4,78 ммоль) в DMF (8,5 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (660 мг, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили  $H_2O$  (25 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (20 мл каждая). Объединенные органические экстракты сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $SiO_2$ , Combi-flash, 60-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1H-пиразола (TG-10a) (903 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=247,0 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =7.33 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.00 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.41 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (TG-10b).

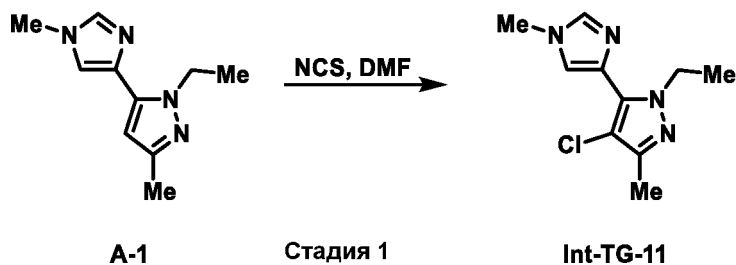
К бесцветному раствору 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1H-пиразола (TG-10a) (186 мг, 0,756 ммоль) в безводном THF (3,7 мл) добавляли димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (18,0 мг, 0,027 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (203 мг, 0,756 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-диоксаборолан (246 мг, 1,92 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в атмосфере инертного газа в течение 18 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $SiO_2$ , Combi-flash, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (TG-10b) (108 мг, 38%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+H]=373,2 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-10).

К смеси 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (TG-10b) (108 мг, 0,291 ммоль) и 4-йод-1-метил-1H-имидазола (89,3 мг, 0,429 ммоль) в DMF (2,0 мл)/ $H_2O$  (0,50 мл) добавляли  $K_3PO_4$  (185 мг, 0,874 ммоль) и катализатор Xium A-Pd-G3 (10,6 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь продували  $N_2$  в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до 80°C и перемешивали в атмосфере инертного газа в течение 16 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор разбавляли  $H_2O$  (5 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (10 мл каждая). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (15 мл каждая), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $SiO_2$ , Combi-flash, 0-7,5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-10) (45,6 мг, 48%) в виде светло-желтой смолы. ЖХ-МС [M+H]=327,2 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ =7.58 (br s, 1H), 7.26 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7.17 (d, J=0,8 Гц, 1H), 6.87 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4.75 (s, 2H), 4.51 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.39 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 4-хлор-1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-11) согласно схеме TG-11.

Схема TG-11



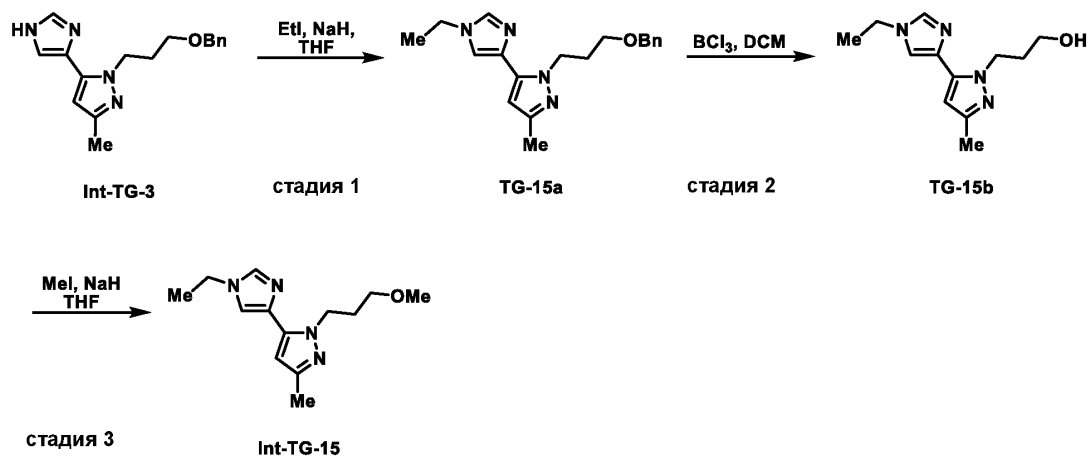
Стадия 1. Синтез 4-хлор-1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-11).

К желтой суспензии 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (A-1) (100 мг, 0,526 ммоль) в безводном DMF (3,5 мл) добавляли NCS (105 мг, 0,788 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь гасили  $H_2O$  (5 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (10 мл каждая). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии ( $SiO_2$ , 10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 4-хлор-1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-

пиразола (Int-TG-11) (101 мг, 85%) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС [M+H]=225,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ=8.31 (s, 1H), 7.69 (d, J=1,0 Гц, 1H), 4.25 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.32 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-15) согласно схеме TG-15.

Схема TG-15



Стадия 1. Синтез 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (TG-15a).

К темно-желтому частично растворенному раствору 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3) (900 мг, 3,04 ммоль) в THF (25 мл) добавляли NaH (60 мас.% в минеральном масле) (364 мг, 9,11 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, во время которых наблюдалось выделение газа с образованием темно-желтой суспензии. На данной стадии добавляли раствор йодэтана (616 мг, 3,95 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем ледяную баню удаляли. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане (0°C) и гасили добавлением по каплям H<sub>2</sub>O (20 мл). Реакционную смесь переносили на делительную воронку с EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией рассола (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (TG-15a) (858 мг, 87%) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=325,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, Хлороформ-d) δ=7.50 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.54-4.46 (m, 4H), 3.89-3.80 (m, 2H), 3.55 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.39 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-[5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-15b).

К желтому раствору 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (TG-15a) (859 мг, 2,65 ммоль) в DCM (25 мл) добавляли BCl<sub>3</sub> (931 мг, 7,94 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную желтую суспензию нагревали до комнатной температуры (22°C) и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане (0°C) и гасили MeOH (5 мл). Раствор нейтрализовали до pH приблизительно 7 добавлением NH<sub>3</sub>/MeOH (7 M). Раствор извлекали из ледяной бани и нагревали постепенно до комнатной температуры при перемешивании в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 3-[5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-15b) (180 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=235,2 (экспериментально определенное).

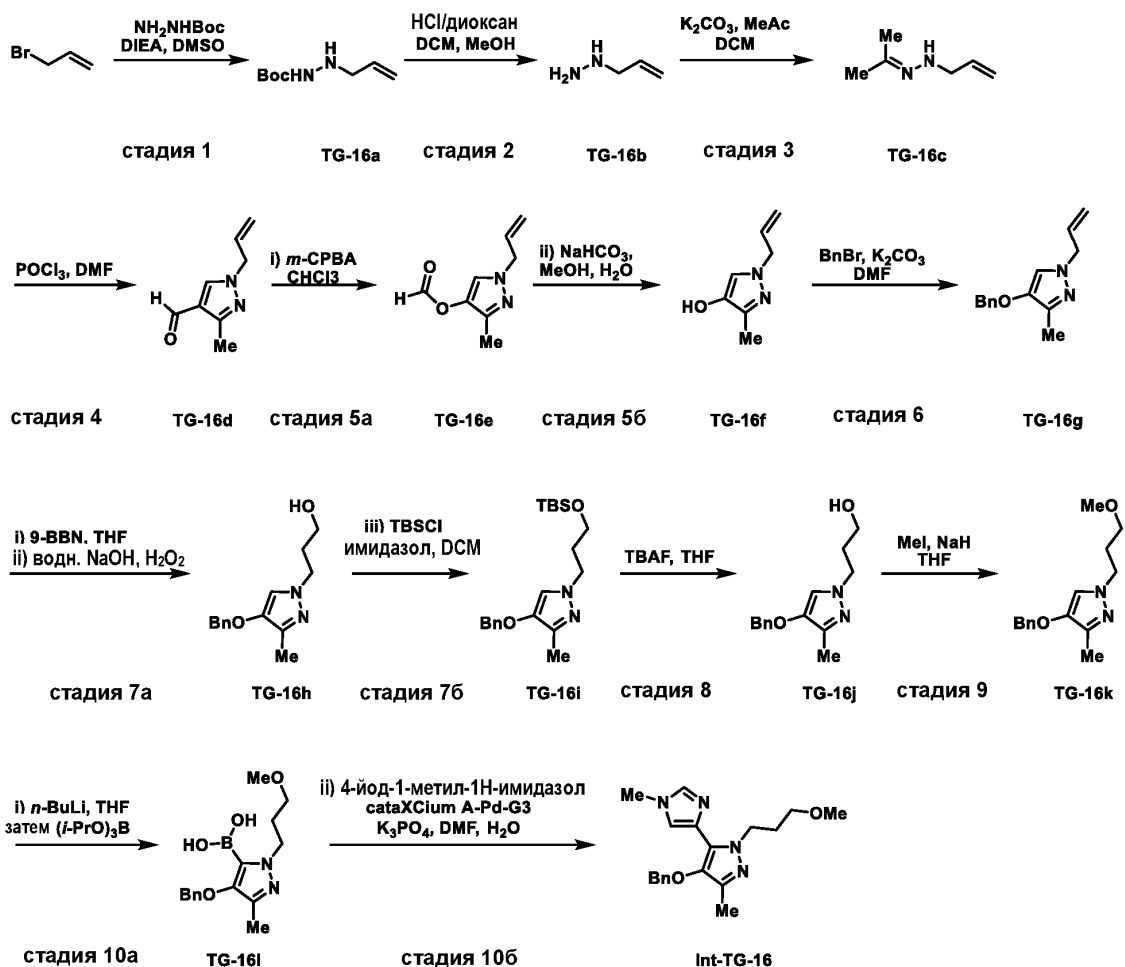
Стадия 3. Синтез 5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-15).

К раствору 3-[5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]пропан-1-ола (TG-15b) (180 мг, 0,768 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaH (60 мас.% в минеральном масле) (76,8 мг, 1,92 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, во время которых наблюдалось выделение газа с образованием темно-желтой суспензии. На данной стадии добавляли раствор йодметана (164 мг, 1,15 ммоль) в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем ледяную баню удаляли. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане (0°C) и гасили добавлением по каплям H<sub>2</sub>O (15 мл). Реакционную смесь переносили на делительную воронку EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу экстра-

гировали 3 порциями EtOAc (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией рас-сола (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (4g SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-15) (148 мг, 77%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС [M+H]=249,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.47 (t, J=7,1 Гц, 2H), 4.07 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3.41 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (quin, J=6,6 Гц, 2H), 1.54 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Получение 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-16) согласно схеме TG-16.

Схема TG-16



Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-аллилгидразин-1-карбоксилата (TG-16a).

К раствору аллилбромид (35,8 мл, 413 ммоль) и трет-бутил-гидразинкарбоксилата (65,5 г, 496 ммоль) в DMSO (150 мл) при комнатной температуре (15°C) добавляли NEt<sub>3</sub> (72,0 мл, 413 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (400 мл) и подщелачивали до pH 8-9 водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (400 мл). Органический экстракт промывали рассолом (100 мл×2), водой (100 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (колонки 220g×2 и 80g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил-2-аллилгидразин-1-карбоксилата (TG-16a) (31 г, 44%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.16 (br s, 1H), 5.71-5.83 (m, 1H), 5.14 (dq, J=17,3, 1,7 Гц, 1H), 5.01-5.08 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, J=4,8 Гц, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия 2. Синтез аллилгидразина (TG-16b).

К раствору трет-бутил-2-аллилгидразин-1-карбоксилата (TG-16a) (28 г, 163 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл) при 15°C добавляли HCl в диоксане (224 мл, 894 ммоль, 4 М) и перемешивали в течение 20 ч при 25-30°C. К этой смеси затем добавляли MeOH (100 мл) и перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали до трех четвертей объема и добавляли дополнительное количество MeOH (50 мл) с последующим добавлением HCl в MeOH (200 мл, 800 ммоль, 4 М) и HCl в диоксане (100 мл, 400 ммоль, 4 М). Смесь перемешивали при 25-30°C в течение дополнительных 20 ч, затем концентриро-

вали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения аллилгидразина (TG-16b) (24 г, 100%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5.79-5.93 (m, 1H), 5.25-5.39 (m, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H).

Стадия 3. Синтез 1-аллил-2-(пропан-2-илиден)гидразина (TG-16c).

К раствору аллилгидразина (TG-16b) (24,0 г, 165 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (331 мл) при 15°C добавляли ацетон (14,0 мл, 190 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (80,0 г, 579 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 20 ч, затем смесь фильтровали, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл $\times$ 2) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 1-аллил-2-(пропан-2-илиден)гидразина (TG-16c) (16,8 г, 90%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 5.92-6.04 (m, 1H), 5.09-5.24 (m, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-16d).

В реакционный сосуд, содержащий DMF (100 мл), при 0°C добавляли по каплям  $\text{POCl}_3$  (37,1 мл, 406 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь охлаждали до температуры от -20 до -30°C и добавляли по каплям раствор 1-аллил-2-(пропан-2-илиден)гидразина (TG-16c) (17,9 г, 159 ммоль) в DMF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при -15°C в течение 1,5 ч, нагревали до к.т., затем нагревали до 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, вливали медленно в ледяную воду (200 мл) и подщелачивали до pH 9-10 с помощью 30% водного NaOH (приблизительно 70 г твердого NaOH). Фазы затем разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл $\times$ 1, 200 мл $\times$ 2), промывали рассолом (300 мл $\times$ 3) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 4-45% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-16d) (19 г, 79%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 9.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.95-6.06 (m, 1H), 5.13-5.26 (m, 2H), 4.74 (dt, J=5,9, 1,4 Гц, 2H), 2.35 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-ола (TG-16f).

К раствору 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (TG-16d) (19,0 г, 126 ммоль) в  $\text{CHCl}_3$  (316 мл) при 10°C добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (25,7 г, 127 ммоль) и перемешивали при 25-30°C в течение 40 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением соединения 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-илформиата (TG-16e) (21 г) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=167,0 (экспериментально определенное). К раствору 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-илформиата (TG-16e) (21 г) в MeOH (150 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) при 15°C добавляли  $\text{NaHCO}_3$  (12,7 г, 152 ммоль) и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали MeOH и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 10-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-ола (TG-16f) (11 г, 63% за две стадии) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=138,9 (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 7.02 (s, 1H), 5.90-6.01 (m, 1H), 5.14-5.26 (m, 2H), 4.51-4.59 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

Стадия 6. Синтез 1-аллил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразола (TG-16g).

К раствору 1-аллил-3-метил-1H-пиразол-4-ола (TG-16f) (11,1 г, 80,2 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,6 г, 120 ммоль) в DMF (186 мл) при 15°C добавляли бензилбромид (10,5 мл, 88,2 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, вливали медленно в ледяную воду (400 мл) и разбавляли EtOAc (300 мл). Фазы затем разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 2), промывали водой (200 мл $\times$ 2), рассолом (200 мл $\times$ 2) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-40% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 1-аллил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразола (TG-16g) (14,6 г, 80%) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=229,0 (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 7.30-7.43 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.91-6.03 (m, 1H), 5.14-5.26 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.54-4.59 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

Стадия 7. Синтез 4-(бензилокси)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)пропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16i).

К раствору 1-аллил-4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразола (TG-16g) (4,40 г, 19,3 ммоль) в THF (110 мл) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли по каплям 9-борабицикло[3.3.1]нонан (77,1 мл, 38,5 ммоль, 0,5 M в THF). Смесь нагревали до 20-30°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям водный NaOH (4,75 мл, 71,3 ммоль, 6 M) с последующим добавлением  $\text{H}_2\text{O}_2$  (7,28 мл, 71,3 ммоль). Смесь перемешивали при 0-15°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, гасили водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (30 г, 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) и перемешивали в течение 15 мин. Фазы затем разделяли и водную фазу экстрагировали МТВЕ/EtOAc (100 мл $\times$ 2, 1:1 об./об.), объединенную органическую фазу промывали рассолом (100 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 10-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением соединения 3-(4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-

ил)пропан-1-ола (TG-16h) (5,30 г) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 7.31-7.44 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.07-4.11 (m, 2H), 3.60 (q,  $J=5,5$  Гц, 2H), 2.91 (t,  $J=5,8$  Гц, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (quin,  $J=6,0$  Гц, 2H). К раствору 3-(4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-16h) (5,30 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли имидазол (2,20 г, 32,3 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (3,57 г, 32,7 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры ( $15-25^\circ\text{C}$ ) и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь затем гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) и разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Фазы затем разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (80g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-15% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4-(бензилокси)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16i) (5,2 г, 75%) в виде бесцветного масла.

Стадия 8. Синтез 3-(4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-16j).

К раствору 4-(бензилокси)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16i) (1,49 г, 4,13 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре добавляли фторид тетрабутиламмония (4,2 мл, 4,2 ммоль, 1,0 M в THF). Смесь затем концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-5% MeOH в смеси 1:1 EtOAc: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением указанного в заголовке соединения 3-(4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-16j) (974 мг, 96%) в виде желтого масла, которое затвердевало при стоянии.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 7.30-7.44 (m, 5H), 6.96 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.06-4.14 (t, 2H), 3.60 (t,  $J=5,7$  Гц, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.97 (quin,  $J=6,0$  Гц, 2H).

Стадия 9. Синтез 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16k).

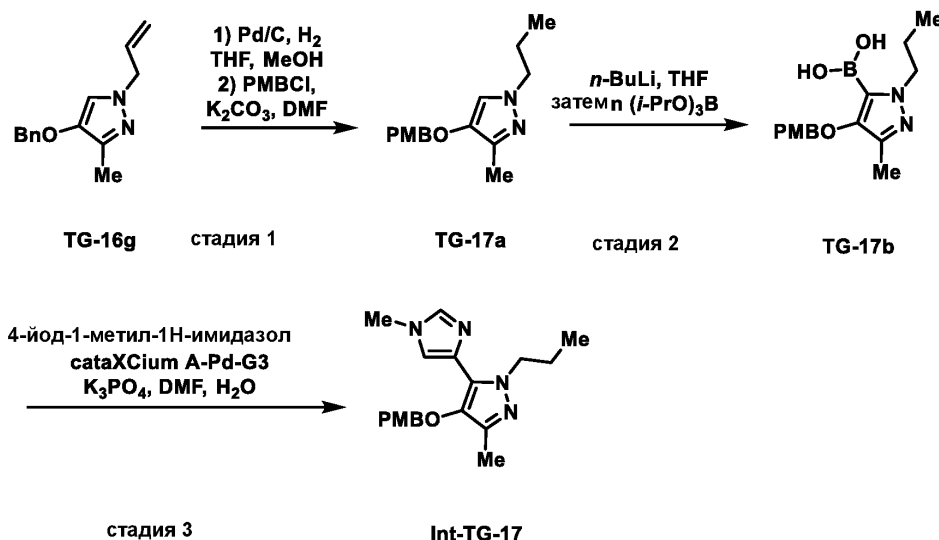
К раствору 3-(4-(бензилокси)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (TG-16j) (971 мг, 3,94 ммоль) в THF (13 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли NaN (190 мг, 4,70 ммоль). Смесь нагревали до  $20^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 15 мин. К реакционной смеси затем добавляли по каплям раствор йодметана (655 мг, 4,62 ммоль) в THF (2 мл) и перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл $\times$ 3), органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16k) (1,03 мг, 101%) в виде желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 7.30-7.45 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.04 (t,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3.26-3.31 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.98-2.08 (m, 2H).

Стадия 10. Синтез 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-16).

К раствору 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-16k) (373 мг, 1,43 ммоль) в безводном THF (7,2 мл) при  $-65^\circ\text{C}$  (внутренняя температура) добавляли по каплям n-BuLi (1,5 мл, 3,8 ммоль, 2,5 M в гексане) для поддержания внутренней температуры ниже  $-60^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси затем добавляли триизопропилборат (3,3 мл, 14 ммоль), реакционную смесь извлекали из охлаждающей бани, постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 мл), затем  $\text{H}_2\text{O}$ . Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (8 мл $\times$ 3), органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения (4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (TG-16l) (529 мг) в виде желтой смолы, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=305,1 (экспериментально определенное). Реакционный сосуд, содержащий (4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил)бороновую кислоту (TG-16l) (529 мг), 4-йод-1-метил-1H-имидазол (325 мг, 1,56 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (885 мг, 4,17 ммоль), cataCXium A Pd G3 (56 мг, 0,077 ммоль) в DMF (8 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл), вновь заполняли  $\text{N}_2$  и нагревали до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь затем разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 4). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл $\times$ 2), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-21% EtOAc/петролейный эфир, затем 20% MeOH/EtOAc) и вновь очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (EtOAc/MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-(бензилокси)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-16) (31 мг, 6,4% за две стадии) в виде желтой смолы. ЖХ-МС [M+H]=341,1 (экспериментально определенное).  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 7.47 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.53 (t,  $J=7,0$  Гц, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.36 (t,  $J=6,4$  Гц, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 2H).

Получение 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразола (Int-TG-17) согласно схеме TG-17.

Схема TG-17



Стадия 1. Синтез 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразола (TG-17a).

Реакционный сосуд, содержащий 4-(бензилокси)-3-метил-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пиразол (TG-16g) (505 мг, 2,21 ммоль), влажный Pd/C (10%, 230 мг, 0,22 ммоль), NEt<sub>3</sub> (1,0 мл, 7,2 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл), перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв.дюйм (0,1 Мпа), балонный) при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-метил-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ола в виде серого масла (378 мг), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=140,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 6.99 (s, 1H), 3.88 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.79 (sxt, J=7,3 Гц, 2H), 0.88 (t, J=7,4 Гц, 3H). К раствору 3-метил-1-(проп-2-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-ола (378 мг) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (390 мг, 2,49 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (342 мг, 2,48 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 17 ч. Реакционную смесь затем нагревали до 50°C в течение 30 мин, затем разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл×4). Органический экстракт промывали рассолом (20 мл×3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-80% EtOAc/петролейный эфир) и вновь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-60% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразола (TG-17a) (419 мг, 73% за две стадии) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=260,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7.29-7.35 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 3.89 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (sxt, J=7,3 Гц, 2H), 0.89 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез {4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил}бороновой кислоты (TG-17b).

К раствору 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразола (TG-17a) (337 мг, 1,29 ммоль) в безводном THF (6,0 мл) при -65°C (внутренняя температура) добавляли по каплям n-BuLi (1,4 мл, 3,5 ммоль, 2,5 M в гексане) для поддержания внутренней температуры ниже -60°C и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. К реакционной смеси затем добавляли триизопропилборат (3,0 мл, 13 ммоль), реакционную смесь извлекали из охлаждающей бани, постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили H<sub>2</sub>O (5 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением {4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил}-бороновой кислоты (TG-17b) (564 мг) в виде не совсем белого маслянистого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=305,0 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразола (Int-TG-17).

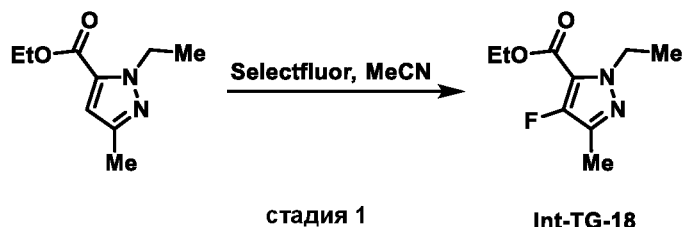
Реакционный сосуд, содержащий {4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил}бороновой кислоты (TG-17b) (564 мг), 4-йод-1-метил-1H-имидазол (299 мг, 1,44 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (834 мг, 3,93 ммоль), cataXCium A Pd G3 (95 мг, 0,13 ммоль), в 1,4-диоксане (8,8 мл) и H<sub>2</sub>O (2,2 мл), заполняли N<sub>2</sub> и нагревали до 80°C и перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь затем разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл), фазы разделяли, водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл×4). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл×2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, EtOAc:MeOH



20:1) с получением неочищенного соединения 4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразола (Int-TG-17) (268 мг) в виде желтой смолы, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=341,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7.48 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.39-4.43 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.77-1.85 (m, 2H), 0.86 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Получение этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Int-TG-18) согласно схеме TG-18.

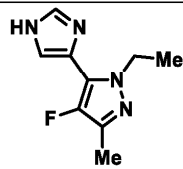
Схема TG-18



Стадия 1. Синтез этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Int-TG-18).

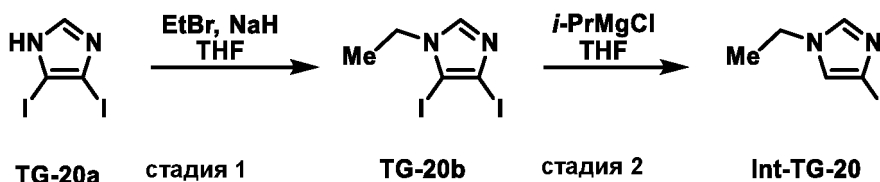
К раствору этил-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (13,0 г, 71,3 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляли Selectfluor (75,8 г, 214 ммоль), нагревали до 90°C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-5% EtOAc/петролейный эфир) и вновь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0-5% EtOAc/петролейный эфир) с получением этил-1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Int-TG-18) (11,5 г, 80%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=201,0 (экспериментально определенное). <sup>1</sup>H ЯМР (хлороформ-d) δ: 4.35-4.50 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.37-1.43 (m, 6H).

Промежуточное соединение в приведенной ниже таблице получали согласно способам, используемым на стадиях 2-4 Схемы TG-3 для синтеза 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразола (Int-TG-3) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Исходные вещества, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-19	Int-TG-18	 1-этил-4-фтор-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол	ЖХ-МС [M+H]=195,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ: 7.83 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.21-4.40 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.30 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 1-этил-4-йод-1H-имидазола (Int-TG-20) согласно схеме TG-20.

Схема TG-20



Стадия 1. Синтез 1-этил-4,5-дийод-1H-имидазола (TG-20b).

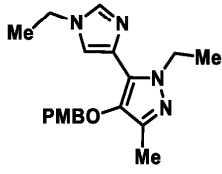
К раствору 4,5-дийод-1H-имидазола (TG-20a) (1,00 г, 3,13 ммоль) в THF (8,0 мл) при 0°C добавляли NaH (138 мг, 3,44 ммоль, 60% в минеральном масле) небольшими порциями. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси затем добавляли этилбромид (1,56 мл, 20,9 ммоль) и перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали в вакууме, остаток помещали в EtOAc (10 мл), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем растирали в смеси EtOAc:петролейный эфир (1:1, 10 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин, фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4,5-дийод-1H-имидазола (TG-20b) (690 мг, 63%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=348,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.65 (s, 1H), 4.03 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1.42 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-этил-4-йод-1H-имидазола (Int-TG-20).

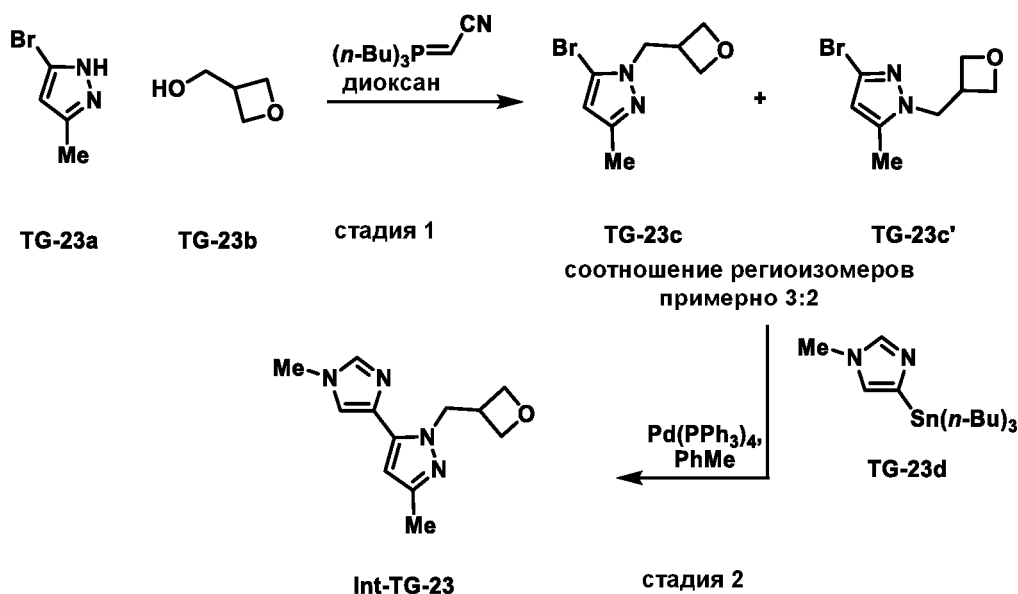
К раствору 1-этил-4,5-дийод-1H-имидазола (TG-20b) (690 мг, 1,98 ммоль) в THF (7,0 мл) при 0°C добавляли по каплям хлорид изопропилмагния (0,992 мл, 1,98 ммоль, 2,0 М в THF). Смесь перемешивали при 0°C и перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси затем добавляли H<sub>2</sub>O (0,5 мл), нагревали до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток помещали в EtOAc (5 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (12g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-30% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-йод-1H-имидазола (Int-TG-20) (300 мг, 68%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС [M+H]=222,9 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.55 (s, 1H), 7.04 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4.02 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1.47 (t, J=7,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадии 3 схемы TG-10 для синтеза 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-10) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Используемые исходные вещества	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-21	Int-TG-20, TG-10b	 <p>1-этил-5-(1-этил-1H-имидазол-4-ил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-1H-пиразол</p>	ЖХ-МС [M+H]=341,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 7.53 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 6.87 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4.00 (q, J=7,4 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.47 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1.40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (Int-TG-23) согласно схеме TG-23.

Схема TG-23



Стадия 1. Синтез 5-бром-3-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c) и 3-бром-5-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c').

К раствору 5-бром-3-метил-1H-пиразола (TG-23a) (1500 мг, 9,317 ммоль) и (оксетан-3-ил)метанола

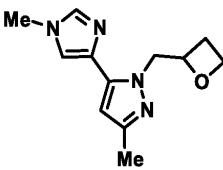
(TG-23b) (1,5 мл, 19 ммоль) в диоксане (37,5 мл) добавляли (цианометил)трибутилфосфоран (4500 мг, 18,6 ммоль) при комнатной температуре (19°C). Коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре (19°C) в течение 16 ч. ЖХ-МС анализ показал, что все еще оставалось исходное вещество. На данной стадии добавляли дополнительную аликвоту (цианометил)трибутилфосфорана (1000 мг, 4,143 ммоль) и (оксетан-3-ил)метанола (TG-23b) (334 мкл, 4,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и переносили на делительную воронку. Раствор промывали 3 порциями рассола (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством обращенно-фазовой преп. ВЭЖХ (колонка YMC Triart C18 250×50мм×7мкм, 11-51% MeCN/вода (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), 60 мл/мин). Содержащие продукт фракции собирали и экстрагировали 2 порциями EtOAc (100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанных в заголовке соединений 5-бром-3-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c) и 3-бром-5-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c') (1,71 г, соотношение региоизомеров (г.г.) примерно 3:2, 79%) в виде желтого масла. TG-23c (основной продукт) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.06 (s, 1H), 4.82 (br d, J=4,9 Гц, 2H), 4.57 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.39 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3.60-3.46 (m, 1H), 2.23 (s, 3H). TG-23c' (второстепенный продукт) <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.02 (s, 1H), 4.87-4.77 (m, 2H), 4.49 (t, J=6,1 Гц, 2H), 4.29 (d, J=7,5 Гц, 2H), 3.61-3.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).

Смесь региоизомерных продуктов (1588 мг) дополнительно очищали посредством преп. СФХ с получением целевого основного региоизомера 5-бром-3-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c) (950 мг) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=6.07 (s, 1H), 4.81 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4.79 (d, J=6,5 Гц, 1H), 4.57 (t, J=6,2 Гц, 2H), 4.39 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3.62-3.43 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (Int-TG-23).

К раствору 5-бром-3-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (TG-23c) (325 мг, 1,41 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляли 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (TG-23d) (650 мг, 1,4 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (325 мг, 0,281 ммоль) при комнатной температуре (20°C). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, Isco, 0-5% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (Int-TG-23) (199 мг, 61%) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=233,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=7.50 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.83-4.69 (m, 4H), 4.55 (t, J=6,2 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.65-3.51 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

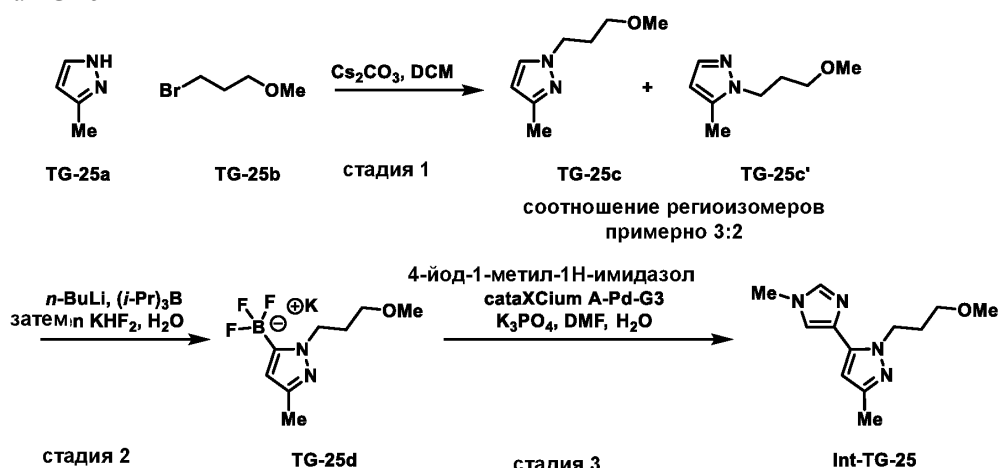
Промежуточное соединение в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1H-пиразола (Int-TG-23), с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Int-TG	Реагенты/ Растворитель, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
Int-TG-24	( <i>Rac</i> )-(оксетан-2-ил)метанол, ( <i>n</i> -Bu) <sub>3</sub> P=CHCN, диоксан	 ( <i>Rac</i> )-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-пиразол	ЖХ-МС [M+H]=233,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7.52 (s, 1H), 7.15 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.24- 5.15 (m, 1H), 4.68 (t, J=5,3 Гц, 2H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.51- 4.44 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.74-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Получение 1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-25)

согласно схеме TG-25.

Схема TG-25



Стадия 1. Синтез 1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-25c).

К раствору 3-метил-1H-пиразола (TG-25a) (5,00 г, 60,9 ммоль) и 1-бром-3-метоксипропана (TG-25b) (18,6 г, 122 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,3 г, 89,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до флегмообразования и перемешивали в течение 14 ч. Смесь затем фильтровали, осадок на фильтре промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаточный 1-бром-3-метоксипропан (TG-25b) удаляли посредством дистилляции (приблизительно 0,1 МПа, 33-36°C) и оставшиеся неочищенные 1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол (TG-25c) и 1-(3-метоксипропил)-5-метил-1H-пиразол (TG-25c') (7,50 г) выделяли в виде смеси региоизомеров примерно 3:2, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=155,1 (экспериментально определенное).

Стадия 2. Синтез трифтор [1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]бората калия (TG-25d).

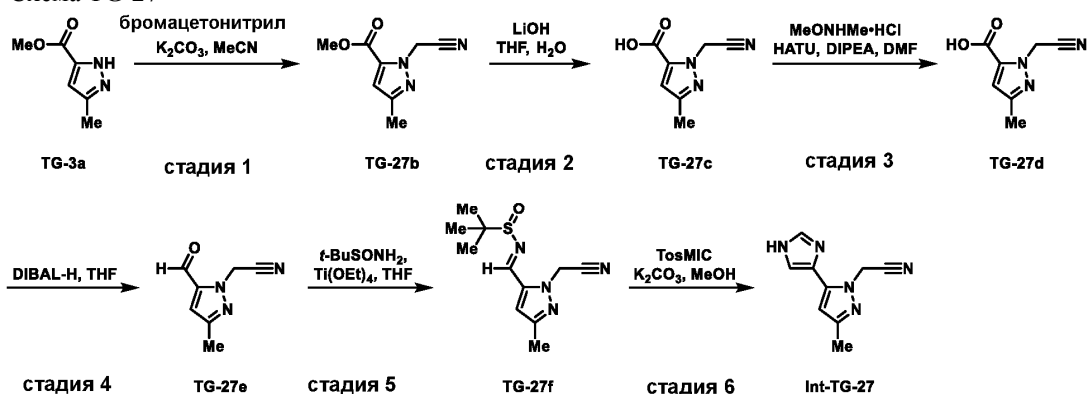
К раствору 1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразола (TG-25c) и 1-(3-метоксипропил)-5-метил-1H-пиразола (TG-25c') (1,65 г) в THF (43 мл) при 0°C добавляли по каплям n-BuLi (7,4 мл, 18 ммоль, 2,5 М в гексане). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли по каплям триизопропилборат (9,9 мл, 43 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением KHF<sub>2</sub> (3,35 г, 42,9 ммоль) и H<sub>2</sub>O (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C (внутренняя температура равна 45°C) и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавляли дополнительные количества KHF<sub>2</sub> (2,51 г, 32,1 ммоль) и H<sub>2</sub>O (3 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80°C (внутренняя температура равна 60°C) в течение 1 ч. Неочищенное вещество затем декантировали и концентрировали в вакууме с получением соединения трифтор [1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]бората калия (TG-25d) (2,20 г) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез 1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-25).

Реакционный сосуд, содержащий трифтор[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]борат калия (TG-25d) (2,20 г), 4-йод-1-метил-1H-имидазол (1,35 г, 6,49 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4,09 г, 19,3 ммоль), cataXCium A-Pd-G3 (237 мг, 0,326 ммоль), H<sub>2</sub>O (6,0 мл) и 1,4-диоксан (30 мл) заполняли N<sub>2</sub> и перемешивали при 80°C (внутренняя температура) в течение 13 ч. Реакционную смесь фильтровали, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (6 мл×3). К объединенной органической фазе добавляли рассол (20 мл) и воду (20 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 0-20% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения 1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-25) (498 мг, 26% за три стадии) в виде коричневого масла. ЖХ-МС [M+H]=235,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.37 (t, J=7,1 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H).

Получение [5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрила (Int-TG-27) согласно схеме TG-27.

## Схема TG-27



Стадия 1. Синтез метил-1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-27b).

К раствору этил-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-3a) (3,00 г, 19,5 ммоль) и 2-бромацетонитрила (2,80 г, 2,34 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,38 г, 38,9 ммоль) и нагревали до  $85^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 5 ч. Смесь затем фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 0-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения метил-1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-27b) (1,75 г, 46%) в виде не совсем белого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 6.71 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.38 (q,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (t,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27c).

К раствору метил-1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (TG-27b) (1,85 г, 9,57 ммоль) в THF (37 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (9,25 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли моногидрат гидроксида лития (442 мг, 10,5 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Смесь затем подкисляли до pH 1 водным раствором HCl (1 н.), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times 3$ ). Объединенный органический экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27c) (1,55 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+=166,0$  (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 6.73 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.20 (s, 4H).

Стадия 3. Синтез 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27d).

К раствору 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27c) (1,38 г, 8,36 ммоль) и гидрохлорида O-метилгидроксиламина (978 мг, 10,0 ммоль) в безводном DMF (23 мл) добавляли HATU (4,77 г, 12,5 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К реакционной смеси затем добавляли N-N-диизопропилэтиламин (2,98 мл, 16,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл  $\times 3$ ). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл  $\times 3$ ), насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл  $\times 3$ ), рассолом (20 мл  $\times 3$ ), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 12,5-75% EtOAc/петролейный эфир) с получением 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27d) (1,91 г, 94% от трех объединенных партий) в виде желтого твердого вещества, содержащего некоторое количество примесей. Это вещество использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+=209,1$  (экспериментально определенное).  $^1\text{H}$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 6.70 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез (5-формил-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (TG-27e).

К раствору 1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (TG-27d) (1,60 г, 7,68 ммоль) в безводном THF (76,8 мл) при  $-10^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли по каплям гидрид дибутилалюминия (15,4 мл, 15,4 ммоль, 1 M) для поддержания внутренней температуры ниже  $-5^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при  $-5^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), обрабатывали целитом и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь фильтровали и отфильтрованный осадок промывали EtOAc (20 мл  $\times 5$ ). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл  $\times 3$ ). Объединенную органическую фазу сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 5-30% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (5-формил-3-метил-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (TG-27e) (465 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d)  $\delta$ : 9.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез N-(E)-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]метилден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (TG-27f).

К раствору (5-формил-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрила (TG-27e) (385 мг, 2,58 ммоль) в безводном THF (7,7 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (375 мг, 3,10 ммоль) и тетраэтоксититан (1,18 г, 5,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 10-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения N-{(E)-[1-(цианометил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метилиден}-2-метилпропан-2-сульфинамида (TG-27f) (607 мг, 93%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=253,8 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8.52 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.62 (d, J=17,1 Гц, 1H), 5.33 (d, J=17,3 Гц, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (s, 9H).

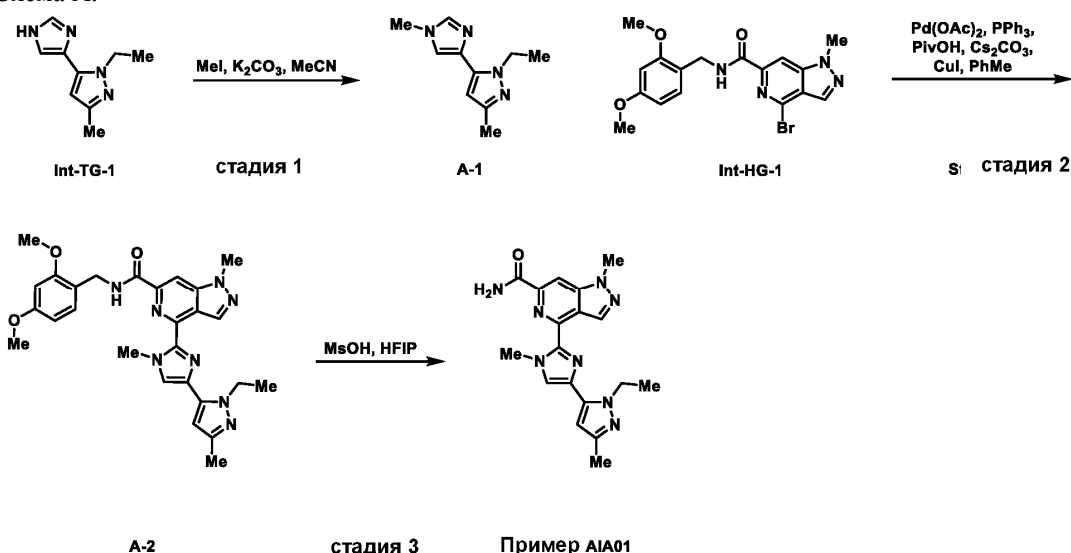
Стадия 6. Синтез [5-(1Н-имидазол-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]ацетонитрила (Int-TG-27).

К раствору N-{(E)-[1-(цианометил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]метилиден}-2-метилпропан-2-сульфинамида (TG-27f) (540 мг, 2,14 ммоль) в MeOH (6,8 мл) при -5°C добавляли 1-((изоцианометил)сульфонил)-4-метилбензол (460 мг, 2,35 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (355 мг, 2,57 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (15 мл ×3). Объединенную органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-7% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения [5-(1Н-имидазол-4-ил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил]ацетонитрила (Int-TG-27) (78 мг, 19%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=188,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>) δ: 7.81 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

Примеры получения.

Получение 4-[4-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-имидазол-2-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIA01) согласно схеме А.

Схема А:



Стадия 1. Синтез 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразола (A-1).

К желтой смеси 1-этил-5-(1Н-имидазол-4-ил)-3-метил-1Н-пиразола (Int-TG-1) (790 мг, 2,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,21 г, 8,74 ммоль) в безводном MeCN (8,0 мл) добавляли по каплям MeI (455 мг, 3,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 50% EtOAc/DCM) с получением целевого продукта, загрязненного формамидом. Продукт вновь очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразола (A-1) (869 мг, 55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС [M+H]=191,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ=7.49 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7.04 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.45 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[4-(1-этил-3-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1-метил-1Н-имидазол-2-ил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (A-2).

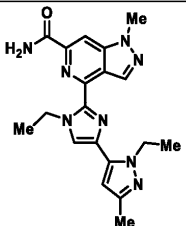
В реакционный сосуд загружали 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразол (A-1) (660 мг, 3,47 ммоль), 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (2,10 г, 5,17 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (236 мг, 1,09 ммоль), CuI (200 мг, 1,05 ммоль), PPh<sub>3</sub> (273 мг, 1,04 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3401,7 мг, 10,440 ммоль), PivOH (385 мг, 3,77 ммоль) и PhMe (26 мл). Раствор продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение 27 ч. ЖХ-МС-анализ показал неполное превращение исходного вещества, поэтому добавляли дополнительные

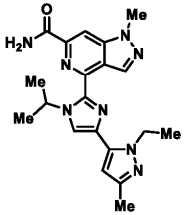
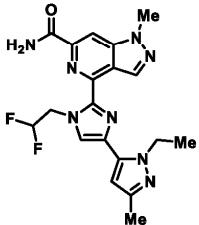
аликвоты Pd(OAc)<sub>2</sub> (124 мг, 0,551 ммоль), CuI (101 мг, 0,529 ммоль), PPh<sub>3</sub> (139 мг, 0,529 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,14 г, 3,51 ммоль) и PivOH (184 мг, 1,80 ммоль). Реакционную смесь вновь продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита и осадок на фильтре промывали DCM (20 мл) и затем 3 порциями DCM/MeOH (10:1, 10 мл каждая). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Isco, 0-100% EtOAc/петролейный эфир, затем 10% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (А-2) (1,15 г, 65%) в виде желтой смолы, содержащей некоторое остаточное количество (А-1) исходного вещества. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=515,1 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример А1А01).

В реакционный сосуд, содержащий N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (А-2) (1,15 г, 1,60 ммоль), добавляли HFIP (10 мл) с последующим добавлением по каплям MsOH (1,50 г, 15,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, что сопровождалось постепенным образованием темно-красного раствора. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM (8 мл). Раствор нейтрализовали с помощью 7M NH<sub>3</sub>/MeOH для доведения pH до приблизительно 8, что приводило к осаждению твердых веществ. Эту суспензию концентрировали в вакууме и неочищенный остаток разбавляли DCM (20 мл) и водой (20 мл). Твердые вещества, которые не растворились, отфильтровывали на данной стадии. Фильтрат переносили на делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3 порциями DCM (10 мл каждая). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (EtOAc/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 20:1:0,1) с получением целевого продукта, загрязненного некоторым количеством остаточного вещества (А-1). Полученное таким образом вещество подвергали дополнительной очистке посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, Isco, DCM/MeOH 10:1) с получением целевого продукта, все еще загрязненного некоторым количеством остаточного вещества (А-1). Полученное таким образом бежевое твердое вещество разбавляли DMSO и фильтровали. Фильтрат дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18 150×30мм×5мкм, 27-57% MeCN/H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>4</sub>OH, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример А1А01) (114 мг, 20%) в виде хлопьевидного белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=365,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.73 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8.35 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример А1А01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

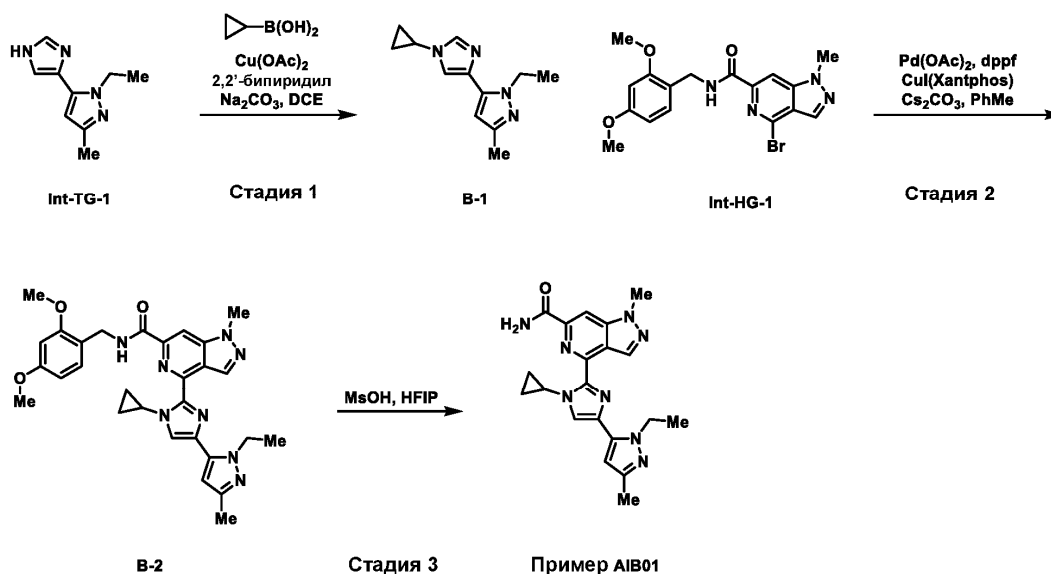
Номер Примера	Реагенты/ Растворитель, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
А1А02	йодэтан, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 4-[1-этил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-	ЖХ-МС [M+H]=379,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.74 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.75 (br d, J=1,5 Гц, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.76 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.56 (q, J=7,1 Гц, 2H),

		1-метил-1 <i>H</i> - пиразоло[4,3- с]пиридин-6- карбоксамид	4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).
<b>AIA03</b>	2-йодпропан, C <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 4-[4-(1-этил-3-метил- 1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1- (пропан-2-ил)-1 <i>H</i> - имидазол-2-ил]-1- метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- с]пиридин-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=393,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.68 (br s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.82 (spt, $J=6,6$ Гц, 1H), 4.57 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (d, $J=6,6$ Гц, 6H), 1.40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).
<b>AIA04</b>	1,1-дифтор-2- йодэтан, C <sub>2</sub> S <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , DMF	 4-[1-(2,2-дифторэтил)- 4-(1-этил-3-метил-1 <i>H</i> - пиразол-5-ил)-1 <i>H</i> - имидазол-2-ил]-1- метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- с]пиридин-6- карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=415,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98-7.80 (m, 3H), 6.55 (tt, $J=3,5, 5,3$ Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.32 (dt, $J=3,2,$ 14,9 Гц, 2H), 4.54 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (t, $J=7,1$ Гц, 3H); <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=- 122.51 (s, 2F).

Получение 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIB01) согласно схеме В.



## Схема В



Стадия 1. Синтез 5-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразола (B-1).

В реакционный сосуд, содержащий 1-этил-5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол (Int-TG-1) (106 мг, 0,430 ммоль), добавляли 2,2'-бипиридил (64,3 мг, 0,412 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (73,3 мг, 0,404 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (103,6 мг, 1,21 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (134,3 мг, 1,27 ммоль) и DCE (1,2 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли охлаждаться до к.т. Раствор разбавляли водой (10 мл) и переносили на делительную воронку с DCM (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями DCM (10 мл каждая). Объединенные органические экстракты промывали 2 порциями насыщ. водн. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл каждая), 1 порцией рассола (15 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения 5-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразола (B-1) (45,3 мг) в виде темно-коричневого масла, содержащего небольшое количество примесей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=216,8 (экспериментально определенное).

Стадия 2. Синтез 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (B-2).

В реакционный сосуд, содержащий 5-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-1-этил-3-метил-1H-пиразол (B-1) (111 мг, 0,293 ммоль), добавляли 4-бром-N-(2,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (175,4 мг, 0,433 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (6,6 мг, 0,029 ммоль), CuI (Xantphos) (67,1 мг, 0,087 ммоль), dppf (8,8 мг, 0,016 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (285 мг, 0,876 ммоль) и PhMe (2,7 мл). Сосуд продували N<sub>2</sub> в течение пяти циклов. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 15 ч. ЖХ-МС анализ на данной стадии показал, что исходное вещество не израсходовано. Добавляли дополнительные количества Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,8 мг, 0,035 ммоль), 4-бром-N-(2,4-диметоксифенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-1) (60,5 мг, 0,149 ммоль), dppf (10,2 мг, 0,018 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 8 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до к.т. Раствор разбавляли DCM (10 мл) и фильтровали через набивку целита. Осадок на фильтре промывали 3 порциями DCM (5 мл каждая) и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 100% EtOAc) с получением целевого продукта, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество снова очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии (EtOAc/MeOH 10:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (B-2) (109 мг), который содержал небольшое количество остаточного (B-1). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=541,2 (экспериментально определенное).

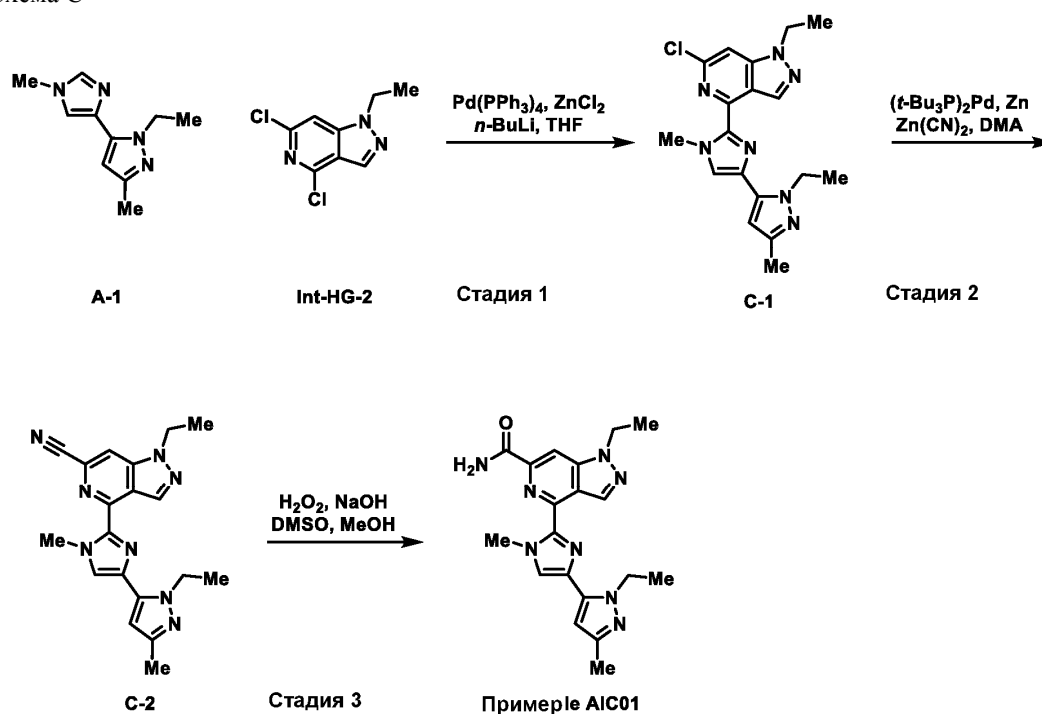
Стадия 3. Синтез 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (AIB01).

К желтому раствору 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (B-2) (109 мг, 0,12 ммоль) в HFIP (2,0 мл) добавляли MeOH (118 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, что сопровождалось постепенным образованием темно-розового раствора. Раствор концентрировали в вакууме и упаривали совместно с DCM 3 раза (по 5 мл каждый

раз). Неочищенный остаток суспендировали в DMSO и MeOH с последующей фильтрацией. Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18 150×30 мм×5 мкм, 28-58% MeCN/H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>4</sub>OH, 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 4-[1-циклопропил-4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (A1B01) (10 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=391,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.67 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (br d, J=1,8 Гц, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.55 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.39 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1.08-1.00 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 2H).

Получение 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIC01) согласно схеме С.

Схема С



Стадия 1. Синтез 6-хлор-1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (С-1).

В реакционный сосуд, содержащий 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол (А-1) (196 мг, 1,03 ммоль), добавляли THF (5 мл). Раствор охлаждали до -78°C на бане сухой лед/AcMe. К раствору добавляли n-BuLi (505 мкл, 1,26 ммоль) по каплям в атмосфере инертного газа. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляли ZnCl<sub>2</sub> (1,4 мл, 380 мг, 2,8 ммоль) при -78°C и затем ледяную баню удаляли для обеспечения постепенного нагревания реакционной смеси до комнатной температуры. На данной стадии добавляли 4,6-дихлор-1-этил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (Int-HG-2) (235 мг, 1,09 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (255 мг, 0,221 ммоль) и смесь нагревали до 60°C и перемешивали в атмосфере инертного газа в течение 14 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Isco, от 100% DCM до 1% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (С-1) (115 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=370,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.86 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.67 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4.41 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.55 (t, J=7,2 Гц, 6H).

Стадия 2. Синтез 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (С-2).

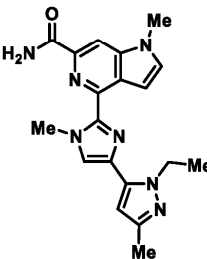
В реакционный сосуд, содержащий 6-хлор-1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин (С-1) (115 мг, 0,310 ммоль), добавляли DMA (5 мл), Zn(CN)<sub>2</sub> (50,0 мг, 0,426 ммоль), порошок Zn (14,4 мг, 0,220 ммоль) и (t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd (32,7 мг, 0,064 ммоль). Реакционный раствор продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до 120°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор фильтровали через набивку целита и осадок на фильтре промывали 2 порциями EtOAc (5 мл каждая) и 2 порциями H<sub>2</sub>O (3 мл каждая). Фильтрат переносили на делительную воронку и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (10 мл каждая), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и

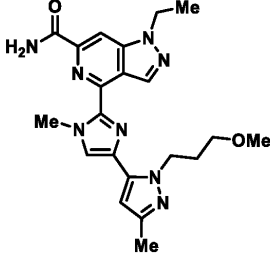
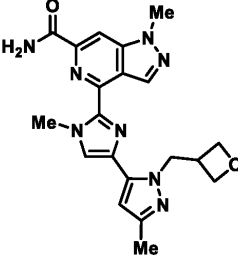
концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (С-2) (143 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=361,1 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример А1С01).

В реакционный сосуд, содержащий 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрил (С-2) (143 мг, 0,311 ммоль) добавляли DMSO (2,7 мл), MeOH (5,5 мл), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (243 мкл, 3,11 ммоль) и NaOH (2M в H<sub>2</sub>O, 777 мкл, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч и затем гасили насыщ. водн. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 мл). Раствор концентрировали в вакууме и эту DMSO-суспензию фильтровали. Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge BEH C18 100×25 мм×5 мкм, 21-61% MeCN/H<sub>2</sub>O, 25 мл/мин) с получением целевого продукта, содержащего небольшое количество примесей. Это вещество дополнительно очищали путем растирания с МТВЕ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали МТВЕ (1 мл). Твердое вещество собирали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример А1С01) (37 мг, 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=379,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.75 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4.55 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.45 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1.40 (t, J=7,1 Гц, 3H).

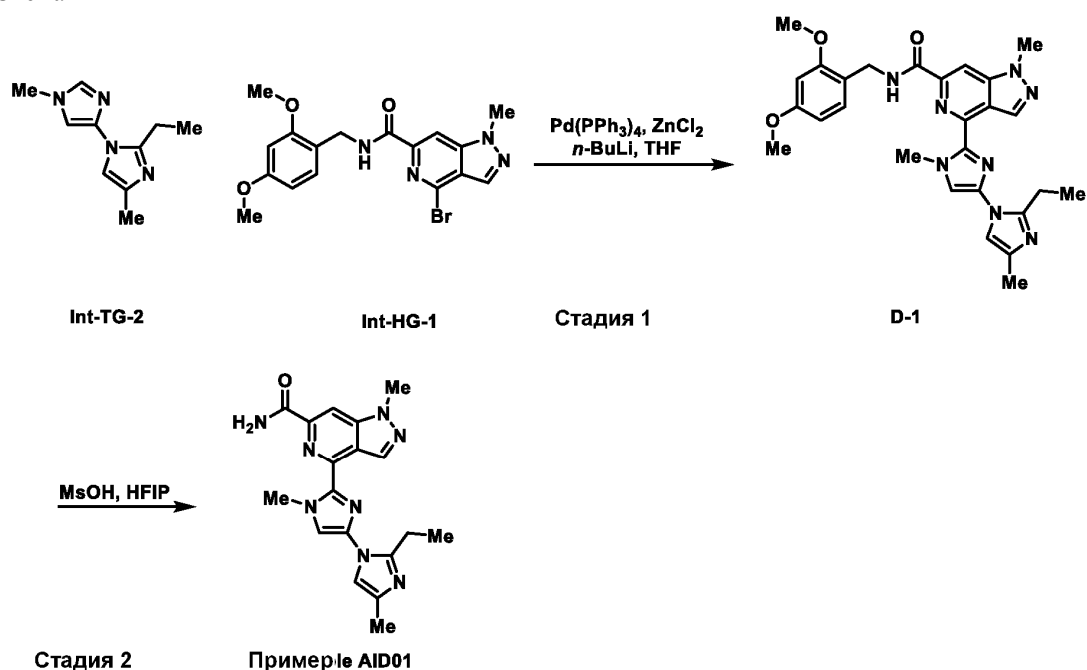
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 1-этил-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример А1С01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Исходные вещества, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
А1С02	Int-HG-6, A-1	 <p>4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=364,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.23 (s, 1H) 7.89 (br s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.69 (d, J=3,01 Гц, 1H) 7.66 (br s, 1H) 7.27 (d, J=2,51 Гц, 1H) 6.27 (s, 1H) 4.55 (q, J=7,19 Гц, 2H) 4.18 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 1.39 (t, J=7,15 Гц, 3H)

AIC03	Int-HG-2, Int-TG-25	 <p>1-этил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=423,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> Н ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.81 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8.36 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.81-7.98 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.56-4.64 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 3.36 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01-2.08 (m, 2H), 1.44 (t, J=7,2 Гц, 3H).
AIC04	Int-HG-4, Int-TG-23	 <p>1-метил-4-(1-метил-4-{3-метил-1-[(оксетан-3-ил)метил]-1Н-пиразол-5-ил}-1Н-имидазол-2-ил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=407,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> Н ЯМР (МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ: 8.86 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 2H), 4.32-4.39 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.59-3.69 (m, 1H), 2.52 (s, 3H).

Получение 4-(2-этил-1',4-диметил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-2'-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксида (пример AID01) согласно схеме D.

Схема D



Стадия 1. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-этил-1',4-диметил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-2'-

ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (D-1).

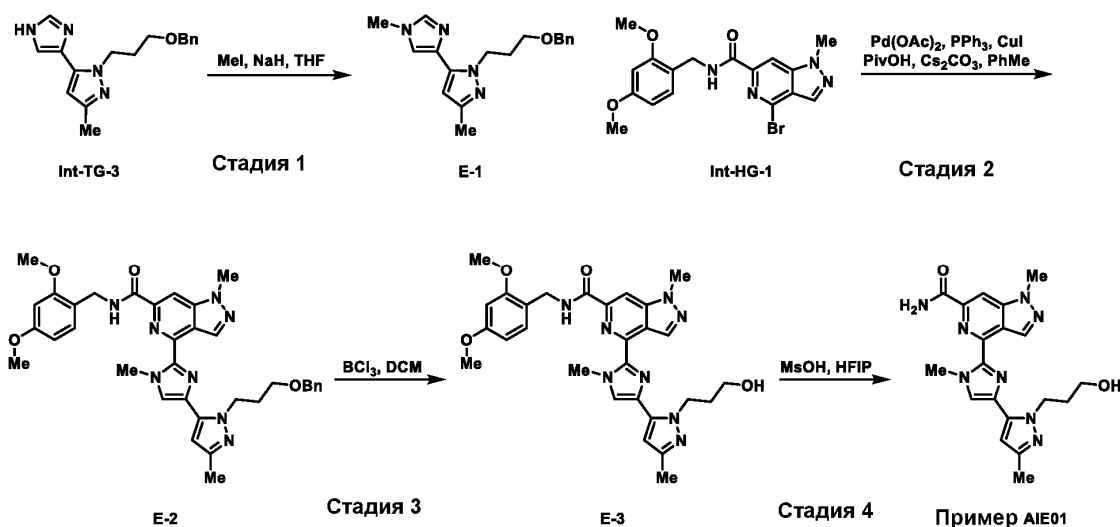
В реакционный сосуд, содержащий 2-этил-1',4-диметил-1'Н-1,4'-биимидазол (Int-TG-2) (135 мг, 0,710 ммоль), добавляли водный THF (5,0 мл) и раствор охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  на бане сухой лед/АсМе. К этому раствору добавляли n-BuLi (0,6 мл, 1,50 ммоль) по каплям при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере инертного газа. Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. На данной стадии добавляли по каплям  $\text{ZnCl}_2$  (2М в Ме-THF, 0,88 мл, 1,8 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего баню сухой лед/АсМе удаляли, оставляя раствор медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. В сосуд затем загружали 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (317 мг, 0,782 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (82,0 мг, 0,071 ммоль). Полученную коричневую суспензию продували  $\text{N}_2$  в течение 2 мин, герметично закрывали и нагревали при  $80^{\circ}\text{C}$  при перемешивании в течение 18 ч. Реакционный сосуд прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор разбавляли смесью DCM/MeOH (10:1) и фильтровали через набивку целита. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 2,5-15% MeOH/DCM) с получением целевого продукта, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество снова очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 50-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-этил-1',4-диметил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-2'-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (D-1) (162 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества, содержащего небольшое количество примесей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=515,4 (экспериментально определенное).

Стадия 2. Синтез 4-(2-этил-1',4-диметил-1Н-[1,4'-биимидазол]-2'-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AID01).

В реакционный сосуд, содержащий N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-(2-этил-1',4-диметил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-2'-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (D-1) (160 мг, 0,311 ммоль), добавляли HFIP (3 мл) и MsOH (299 мг, 3,11 ммоль). Полученный коричнево-красный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, что приводило к постепенному образованию пурпурного раствора. Раствор разбавляли DCM (20 мл) и значение pH доводили посредством добавления  $\text{NH}_3$  (7М раствор в MeOH) до достижения pH приблизительно 8 с последующим концентрированием в вакууме. Неочищенное твердое вещество растирали со смесью DCM/MeOH (10:1, 5 мл) при перемешивании в течение 5 мин, фильтровали и твердые вещества промывали 3 порциями DCM/MeOH (10:1, 2 мл каждая). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка YMC Triart C18 250×50 мм×7 мкм, 16-56% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-этил-1',4-диметил-1'Н-[1,4'-биимидазол]-2'-ил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AID01) (68 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=365,1 (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ =8.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 2.84 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, J=7,5 Гц, 3H).

Получение 4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIE01) согласно схеме E.

Схема E:



Стадия 1. Синтез 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-5-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-пиразола (E-1).

В реакционный сосуд, содержащий 1-[3-(бензилокси)пропил]-5-(1Н-имидазол-4-ил)-3-метил-1Н-

пиразол (Int-TG-3) (4,40 г, 14,9 ммоль), добавляли THF (140 мл). Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане с последующим добавлением порциями NaNH (60 мас.% в минеральном масле, 831 мг, 20,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, что приводило к образованию темно-желтой суспензии. К раствору добавляли MeI (3,08 г, 21,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего ледяную баню удаляли. Реакционную смесь нагревали постепенно до комнатной температуры в течение периода 1 ч. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды (50 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (100 мл каждая). Объединенные органические экстракты промывали раствором (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток (3,5 г) объединяли с неочищенным веществом из другой партии (1,16 г) и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g SiO<sub>2</sub>, Biotage, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением целевого продукта, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество снова очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (E-1) (2,82 г, 52%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС [M+H]=311,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=7.66 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.24 (m, 6H), 6.12 (s, 1H), 4.43 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.41 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез 4-(4-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-2).

В реакционный сосуд, содержащий 1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол (E-1) (1,08 г, 3,48 ммоль), добавляли 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-1) (2,82 г, 6,96 ммоль), PhMe (36 мл), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,40 г, 10,4 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (391 мг, 1,74 ммоль), PPh<sub>3</sub> (456 мг, 1,74 ммоль), CuI (331 мг, 1,74 ммоль) и PivOH (711 мг, 6,96 ммоль). Полученную смесь дегазировали с помощью N<sub>2</sub> в течение 3 циклов, герметично закрывали и нагревали до 130°C при перемешивании в течение 18 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры. Раствор разбавляли DCM/MeOH (10:1, 30 мл), фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (120g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 20-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4-(4-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-2) (1,10 г, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества, загрязненного некоторым количеством примесей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=635,5 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-3).

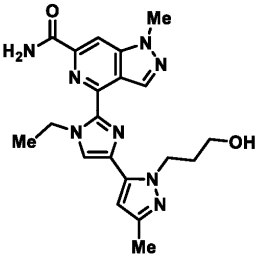
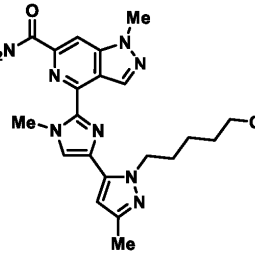
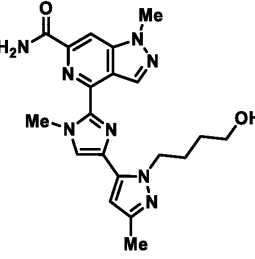
В реакционный сосуд, содержащий 4-(4-{1-[3-(бензилокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-2) (1,10 г, 1,73 ммоль), добавляли DCM (26 мл) и раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане. К раствору добавляли BCl<sub>3</sub> (1M в DCM, 5,2 мл, 5,20 ммоль) по каплям при 0°C. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали постепенно до комнатной температуры при перемешивании в течение 21 ч. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и осторожно гасили MeOH (12 мл). Значение pH раствора доводили с помощью NH<sub>3</sub> (7M раствор в MeOH) до pH приблизительно 8 и перемешивали в течение 30 мин, что приводило к образованию светло-желтой суспензии. Эту суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-3) (680 мг, 72%) в виде совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=545,4 (экспериментально определенное).

Стадия 4. Синтез 4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIE01).

В реакционный сосуд, содержащий N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (E-3) (680 мг, 1,25 ммоль), добавляли HFIP (12,5 мл) и MsOH (1,20 г, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, по окончании которых образовался темно-розовый раствор. Раствор концентрировали в вакууме и разбавляли смесью DCM/MeOH (10:1, 30 мл). Значение pH раствора затем доводили с помощью NH<sub>3</sub> (7M раствор в MeOH) до pH приблизительно 8, что приводило к осаждению твердых веществ. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 4 порциями DCM/MeOH (10:1, 5 мл каждая). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 0-10% MeOH/DCM). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали, концентрировали и дополнительно лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIE01) (400

мг, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=395,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.35 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.65-4.53 (m, 3H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.45 (q, J=6,1 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (quin, J=6,7 Гц, 2H).

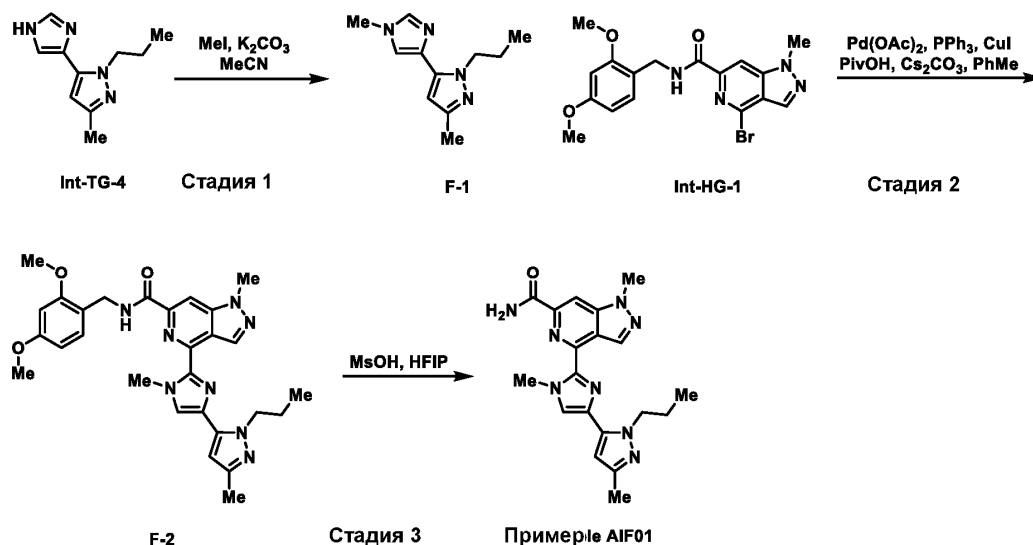
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример А1Е01) согласно схеме Е с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
А1Е02	Int-TG-3, EtI, NaH, THF	 <p data-bbox="662 873 917 1131">4-{1-этил-4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	<p data-bbox="981 604 1260 1131">ЖХ-МС [M+H]=409,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.77 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.36 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.87-7.95 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.74 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.55-4.62 (m, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.45 (t, J=7,2 Гц, 3H).</p>
А1Е03	Int-TG-13, MeI, NaH, THF	 <p data-bbox="662 1411 917 1668">4-{4-[1-(5-гидроксипентил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	<p data-bbox="981 1142 1260 1668">ЖХ-МС [M+H]=423,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.81-7.99 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.52 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4.31 (t, J=5,0 Гц, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.27-1.46 (m, 4H) (24H из 26H наблюдаемых).</p>
А1Е04	Int-TG-14, MeI, NaH, THF		<p data-bbox="981 1680 1260 1937">ЖХ-МС [M+H]=409,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H),</p>

		4-{4-[1-(4-гидроксибутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	6.32 (s, 1H), 4.56 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 4.39 (t, $J=5,1$ Гц, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (br t, $J=7,3$ Гц, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H).
--	--	--	--

Получение 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) согласно схеме F.

Схема F:



Стадия 1. Синтез 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразола (F-1).

В реакционный сосуд, содержащий 5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1-пропил-1H-пиразол (Int-TG-4) (417 мг, 1,33 ммоль), добавляли  $K_2CO_3$  (461 мг, 3,34 ммоль), MeCN (10 мл). К раствору добавляли по каплям MeI (91,4 мкл, 1,47 ммоль) и полученную желтую суспензию перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 2 порциями EtOAc (10 мл каждая). Объединенные органические экстракты концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством препаративной ТСХ ( $SiO_2$ , 10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразола (F-1) (233 мг, 63%) в виде желтого масла, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $[M+H]=205,0$  (экспериментально определенное).

Стадия 2. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (F-2).

В реакционный сосуд, содержащий 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (553 мг, 1,36 ммоль), добавляли 3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-пропил-1H-пиразол (F-1) (233 мг, 0,91 ммоль) в PhMe (7 мл),  $Cs_2CO_3$  (874 мг, 2,68 ммоль), PivOH (94,3 мг, 0,923 ммоль),  $PPh_3$  (59,2 мг, 0,226 ммоль), CuI (34,3 мг, 0,180 ммоль) и  $Pd(OAc)_2$  (53,1 мг, 0,237 ммоль). Полученную смесь продували  $N_2$  в течение 0,5 мин, герметично закрывали, нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли постепенно охлаждаться до к.т. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали 2 порциями DCM (10 мл каждая). Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $SiO_2$ , Isco, 0-3% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (F-2) (435 мг, 90%) в виде желтого масла, загрязненного небольшим количеством примесей. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $[M+H]=529,3$  (экспериментально определенное).

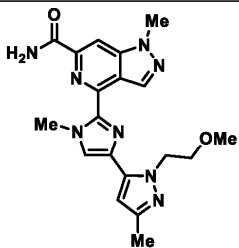
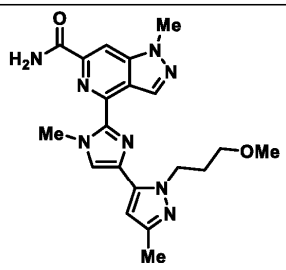
Стадия 3. Синтез 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01).

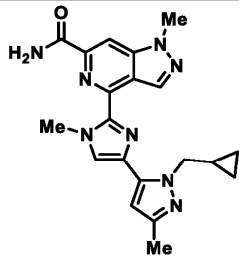
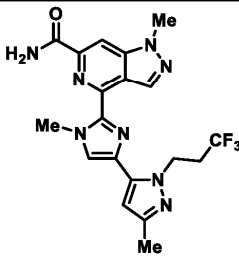
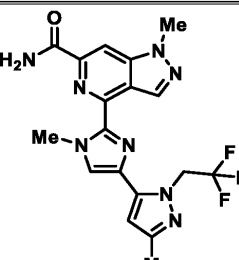
В реакционный сосуд, содержащий N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (F-2) (435 мг, 0,51 ммоль), добавляли HFIP (6 мл) и MsOH (490 мг, 5,10 ммоль). Реакционную смесь переме-



шивали при 25°C в течение 1 ч, во время которого раствор постепенно становился пурпурным. Раствор концентрировали в вакууме и очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 80×40 мм×3 мкм, 22-62% MeCN/H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>4</sub>OH, 25 мл/мин). Содержащие продукт фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) (86 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=379,0 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.50 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.84 (sxt, J=7,3 Гц, 2H), 0.89 (t, J=7,4 Гц, 3H).

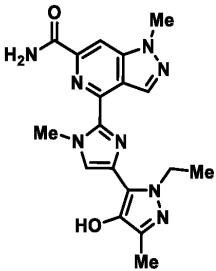
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF02	Int-TG-5, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>4-{4-[1-(2-метоксиэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=395,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ=8.79 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8.35 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.73 (t, J=6,3 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.77 (t, J=6,3 Гц, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).
AIF03	Int-TG-6, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-</p>	ЖХ-МС [M+H]=409,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ=8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.61 (br t, J=7,2 Гц, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 3.35 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.18

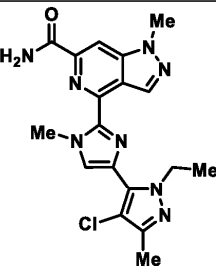
		1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	(s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (quin, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H).
AIF04	Int-TG-7, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>4-{4-[1-(циклопропилметил)-3-метил-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1-метил-1<i>H</i>-имидазол-2-ил]-1-метил-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=391,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ=8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.46 (br d, <i>J</i> =6,8 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.44-1.31 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.41-0.33 (m, 2H).
AIF05	Int-TG-8, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>1-метил-4-{1-метил-4-[3-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1<i>H</i>-имидазол-2-ил]-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=433,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ=8.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (t, <i>J</i> =7,3 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).
AIF06	Int-TG-9, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>1-метил-4-{1-метил-4-[3-метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-пиразол-5-ил]-1<i>H</i>-имидазол-2-ил]-1<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>c</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=419,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ=8.65 (d, <i>J</i> =0,9 Гц, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.65 (q, <i>J</i> =9,1 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); <sup>19</sup> F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ=-68.99 (s, 3F).

Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 2-3 для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазол-2-ил]-1*H*-

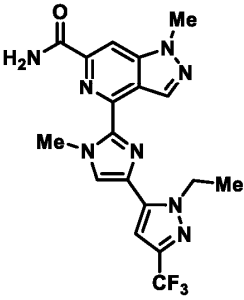
пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01), применяя 1-этил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол (Int-TG-10) в качестве исходного вещества с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF07	 <p>4-[4-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	<p>ЖХ-МС [M+H]=381,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.70 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.54 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.35 (t, J=7,0 Гц, 3H).</p>

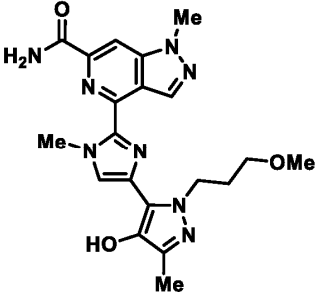
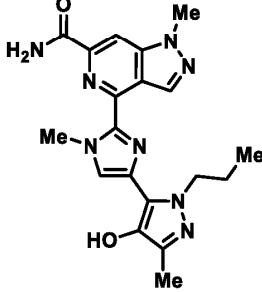
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 2-3 для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01), применяя 4-хлор-1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол (Int-TG-11) в качестве исходного вещества с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF08	 <p>4-[4-(4-хлор-1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	<p>ЖХ-МС [M+H]=399,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.58 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.40 (t, J=7,1 Гц, 3H).</p>

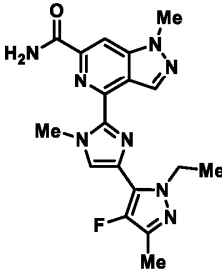
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF09	Int-TG-12, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p data-bbox="632 663 1011 887">4-{4-[1-этил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=419,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.38 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.73 (q, J=7,2 Гц, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 1.47 (t, J=7,2 Гц, 3H).

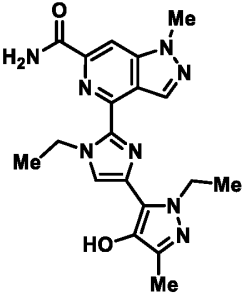
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 2-3 для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Исходные вещества	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF10	Int-TG-16, Int-HG-1	 <p data-bbox="614 616 965 884">4-{4-[4-гидрокси-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=425,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.78 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.34 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.61 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96-2.05 (m, 2H) (22H из 24H наблюдаемых).
AIF11	Int-TG-17, Int-HG-1	 <p data-bbox="614 1243 965 1467">4-[4-(4-гидрокси-3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=395,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.71 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8.34 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.44-4.53 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.85 (m, 2H), 0.86 (t, J=7,3 Гц, 3H).

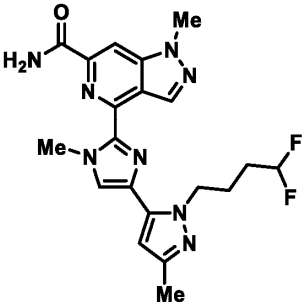
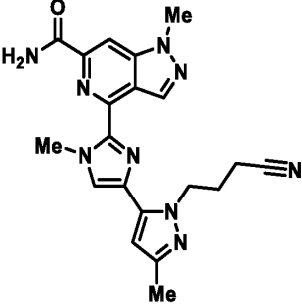
Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF12	Int-TG-19, MeI, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 <p>4-[4-(1-этил-4-фтор-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=383,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82-7.98 (m, 3H), 4.55 (q, J=7,1 Гц, 2H), 4.28 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (t, J=7,1 Гц, 3H); <sup>19</sup> F ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: -176.15 (s, 1F).

Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 2-3 для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

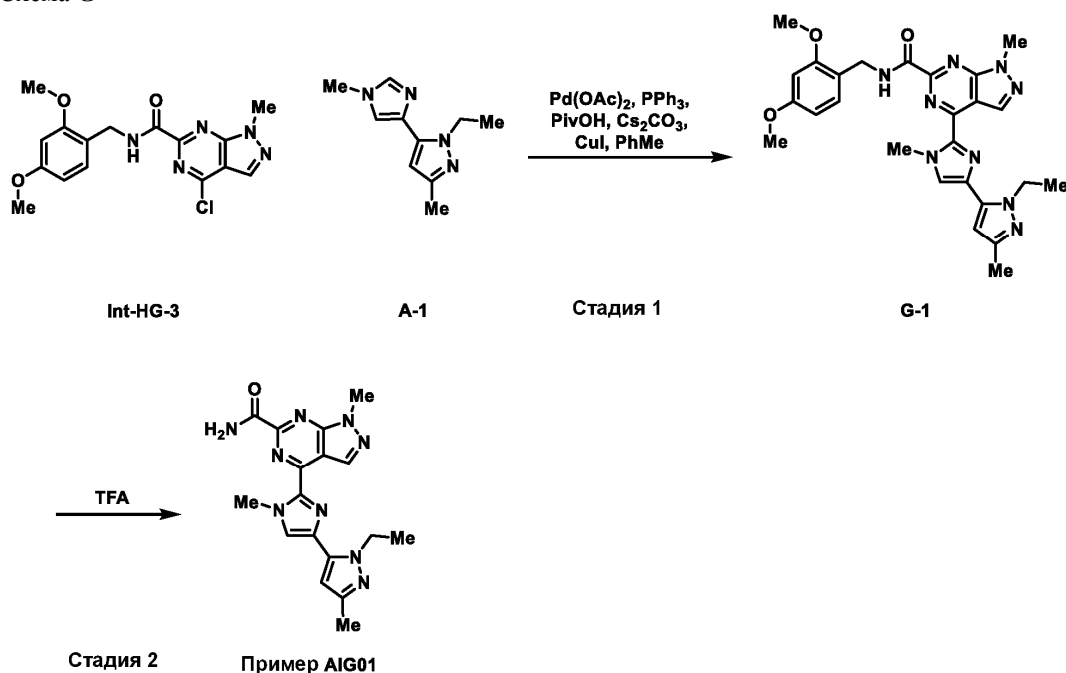
Номер Примера	Исходные вещества	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF13	Int-TG-21, Int-HG-1	 <p>4-[1-этил-4-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=395,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.72 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 4.79 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4.54 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1.36 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIF01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIF14	Int-TG-22, MeI, NaH, THF	 <p data-bbox="651 667 954 981">4-{4-[1-(4,4-дифторбутил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=429,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.77 (tt, J=57,0, 4,3 Гц, 1H), 4.72 (t, J=6,9 Гц, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.06-2.17 (m, 2H), 1.81-1.96 (m, 2H); <sup>19</sup> F ЯМР (ХЛОРОФОРМ-d) δ: -115.83 (s, 1F).
AIF15	Int-TG-26, MeI, NaH, THF	 <p data-bbox="651 1335 954 1594">4-{4-[1-(3-цианопропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=404,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.71 (d, J=0,9 Гц, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.84-7.88 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.59 (t, J=6,7 Гц, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 3H), 2.09-2.22 (m, 5H) (19H от 21H наблюдаемых).

Получение 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид (пример AIG01) согласно схеме G.

## Схема G



Стадия 1. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида (G-1).

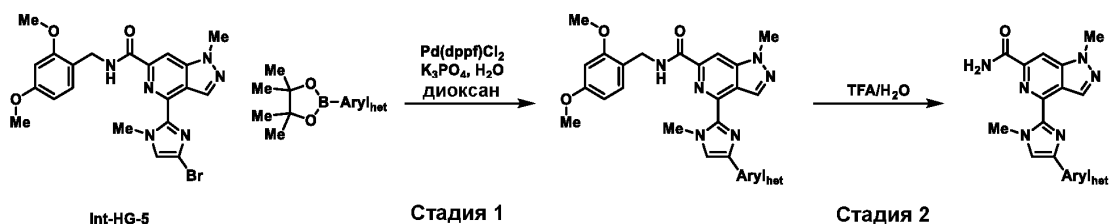
К раствору 4-хлор-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида (Int-HG-3) (173 мг, 0,478 ммоль) и 1-этил-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (A-1) (70 мг, 0,37 ммоль) в PhMe (3,8 мл), добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (360 мг, 1,10 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (25 мг, 0,110 ммоль), PPh<sub>3</sub> (29 мг, 0,110 ммоль), CuI (21 мг, 0,110 ммоль) и PivOH (78 мг, 0,736 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Раствор разбавляли DCM (30 мл), фильтровали через целит и осадок на целите промывали 10% MeOH в DCM (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (12g SiO<sub>2</sub>, MeOH/DCM 1:10) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида (G-1) (22 мг, 12%) в виде желтого масла. ЖХ-МС m/z 516 [M+1].

Стадия 2. Синтез 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида (AIG01).

В реакционную колбу, содержащую N-(2,4-диметоксибензил)-4-(4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамид (G-1) (22 мг, 0,041 ммоль), добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь кипятили при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем подвергали азеотропной перегонке с PhMe. Неочищенный остаток растворяли в DMSO (0,7 мл), очищали посредством хроматографии с обратной фазой с получением указанного в заголовке соединения 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-карбоксамида (AIG01) (2,6 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 366 [M+1].

Получение соединений примеров AIN01-AIN19 согласно схеме H.

## Схема H



Стадия 1. Общая методика перекрестного сочетания Сузуки.

В каждый реакционный сосуд добавляли соответствующий коммерчески доступный гетероарильный боронатный эфир (120 мкМ, 1,2 экв.) с последующим добавлением 4-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-c]пиримидин-6-карбоксамида (Int-HG-5) (100 мкмоль 0,125 M раствора в диоксане, 1,0 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (300 мкмоль 1,5 M раствора в воде, 3,0 экв.) и

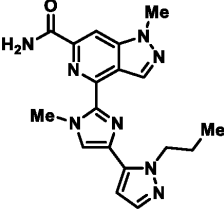
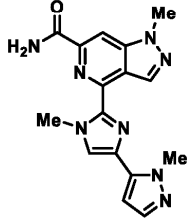
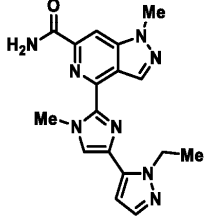
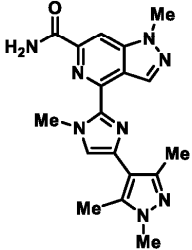
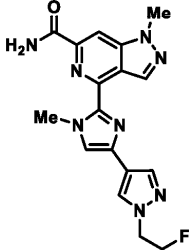


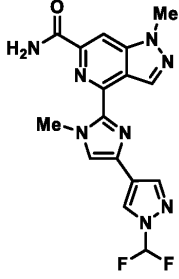
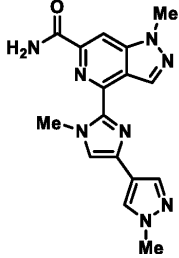
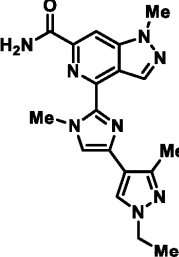
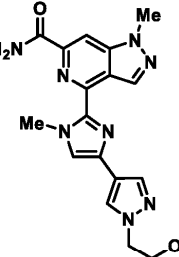
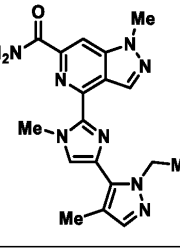
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (5 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере инертного газа. Сосуды закрывали крышечками, нагревали до 100°C и встряхивали в течение 16 ч. Реакционные растворы концентрировали с помощью вакуумного концентратора Speedvac и сосуды разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл в каждый). Водные растворы экстрагировали 3 порциями  $\text{EtOAc}$  (1 мл каждая). Объединенные органические экстракты собирали и концентрировали с помощью Speedvac.

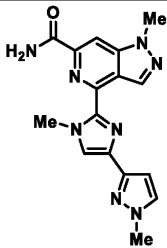
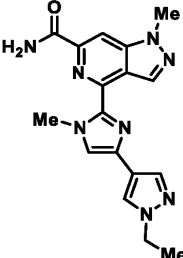
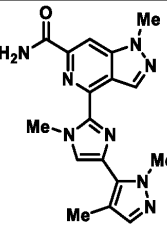
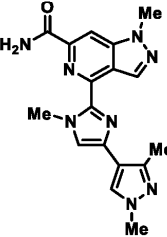
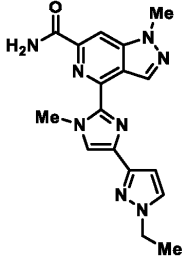
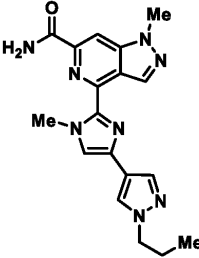
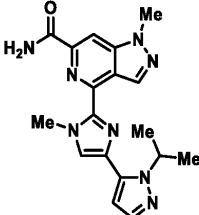
Стадия 2. Общая методика снятия защиты с амида.

В каждый реакционный сосуд, содержащий подходящее индивидуальное промежуточное соединение со стадии 1, добавляли раствор  $\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$  (10:1). Сосуды закрывали крышечками, нагревали до 80°C и встряхивали в течение 16 ч. Реакционные растворы концентрировали с помощью Speedvac и неочищенные остатки очищали посредством преп. ВЭЖХ с получением соединений примеров АИН01-АИН19.

Номер Примера	Структура	Название по ИЮПАК	Аналитические данные
АИН01		4-[4-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)
АИН02		4-[4-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)

АИН03		1-метил-4-[1-метил-4-(1-пропил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил]-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)
АИН04		1-метил-4-[1-метил-4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил]-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=337 (экспериментально определенное)
АИН05		4-[4-(1-этил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)-1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)
АИН06		1-метил-4-[1-метил-4-(1,3,5-триметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил]-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)
АИН07		4-{4-[1-(2-фторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил]-1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил}-1-метил-1 <i>H</i> -пиразоло[4,3- <i>c</i> ]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=369 (экспериментально определенное)

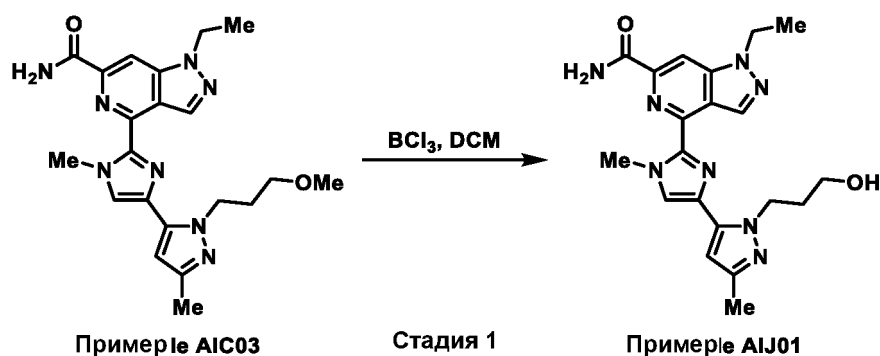
A1H08		4-{4-[1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=373 (экспериментально определенное)
A1H09		1-метил-4-[1-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=337 (экспериментально определенное)
A1H10		4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)
A1H11		4-{4-[1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=368 (экспериментально определенное)
A1H12		4-[4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)

АИИ13		1-метил-4-[1-метил-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=337 (экспериментально определенное)
АИИ14		4-[4-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)
АИИ15		4-[4-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)
АИИ16		4-[4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)
АИИ17		4-[4-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=351 (экспериментально определенное)
АИИ18		1-метил-4-[1-метил-4-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)
АИИ19		1-метил-4-{1-метил-4-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=365 (экспериментально определенное)

Получение 1-этил-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-

ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АИJ01) согласно схеме J.

Схема J

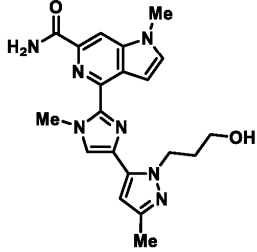


Стадия 1. Синтез 1-этил-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АИJ01).

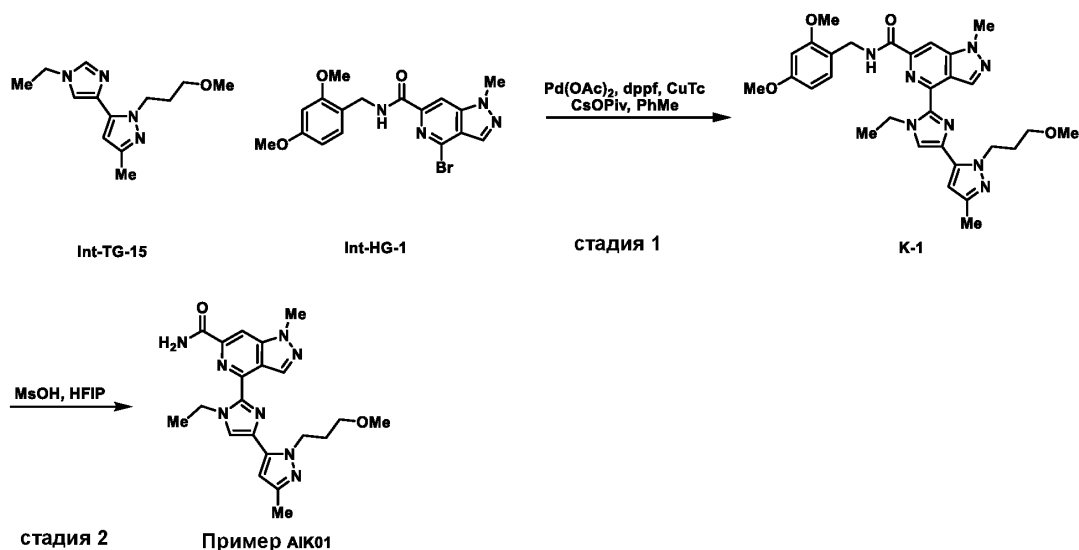
К желтому раствору 1-этил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (AIC03) (120 мг, 0,284 ммоль) в DCM (6 мл), охлаждаемому на ледяной бане, добавляли  $\text{BCl}_3$  (99,8 мг, 0,852 ммоль) по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную желтую суспензию оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры (20°C) при перемешивании в течение 48 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция не завершилась, поэтому раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли дополнительную аликвоту  $\text{BCl}_3$  (99,8 мг, 0,852 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ .

Ледяную баню удаляли и полученную желтую суспензию оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры (20°C) при перемешивании в течение 21 ч. ЖХ-МС анализ показал, что реакция не завершилась, поэтому раствор охлаждали на ледяной бане и добавляли дополнительную аликвоту  $\text{BCl}_3$  (166 мг, 1,42 ммоль) по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$ . Ледяную баню удаляли и полученную желтую суспензию оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры (20°C) при перемешивании в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили MeOH (2 мл), подщелачивали с помощью  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7 M) до pH примерно 7-8, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток разбавляли водой (5 мл) и переносили на делительную воронку. Раствор экстрагировали 2 порциями DCM/MeOH (10:1, 5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ТСХ (силикагель, DCM:MeOH 10:1, Rf примерно 0,3) с получением светло-желтого твердого вещества, которое дополнительно лиофилизировали в течение 16 ч с получением указанного в заголовке соединения 1-этил-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АИJ01) (15,78 мг, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+=409,2$  (экспериментально определенное);  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84-8.01 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 4.55-4.68 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.46 (q, J=5,3 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.45 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение примера в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 1-3 схемы С, с последующей методикой, используемой на схеме J для синтеза 1-этил-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АИJ01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Используемые исходные вещества для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIJ02	Int-HG-6, E-1	 4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-6-карбоксамид	ЖХ-МС [M+H]=394,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.23 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.27 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.55-4.64 (m, 3H), 4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.44 (q, J=6,2 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.96 (quin, J=6,8 Гц, 2H).

Получение 4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIK01) согласно схеме К.  
Схема К



Стадия 1. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (К-1).

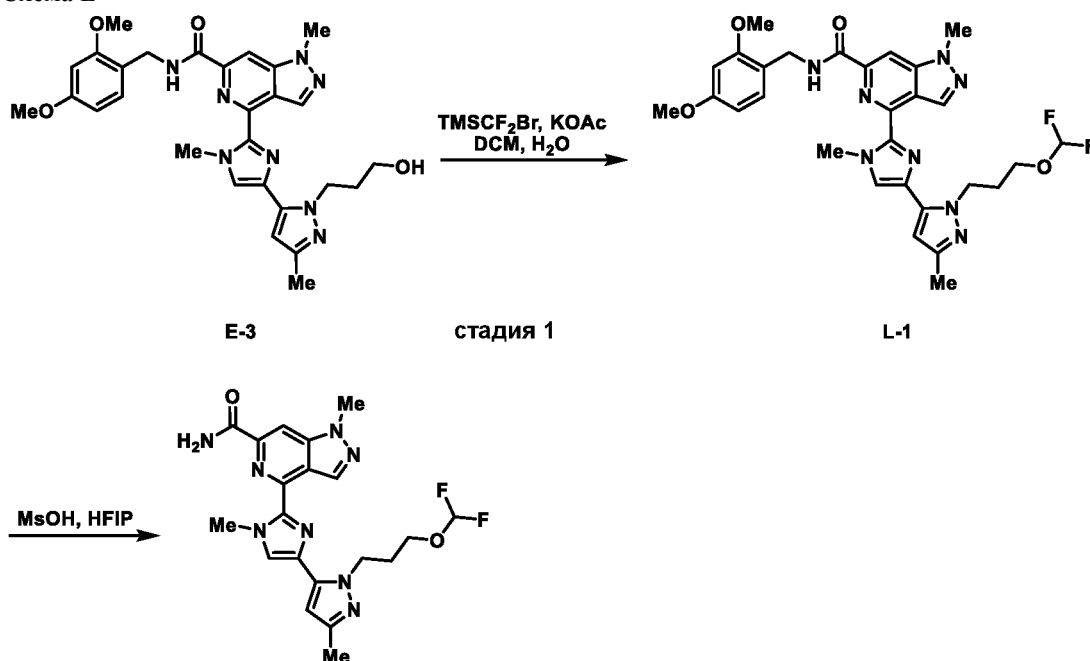
К раствору 5-(1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1-(3-метоксипропил)-3-метил-1Н-пиразола (Int-TG-15) (510 мг, 2,05 ммоль) и 4-бром-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Int-HG-1) (916 мг, 2,26 ммоль) в безводном толуоле (16 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (46 мг, 0,205 ммоль), dppf (228 мг, 0,411 ммоль), ((тиофен-2-карбонил)окси)медь (157 мг, 0,823 ммоль) и пивалат цезия (961 мг, 4,11 ммоль). Смесь продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, концентрировали в вакууме, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, Combi-flash, 20-80% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (К-1) (1,067 г, 91%) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС [M+H]=573,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d) δ: 8.92 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (br t, J=5,7 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.42-6.48 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.54-4.68 (m, 6H), 4.13 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.40 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (пример АИКО1).

К раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (К-1) (1,067 г, 1,86 ммоль) в HFIP (15 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (895 мг, 9,32 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем подщелачивали до pH 8 с помощью  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$ , концентрировали в вакууме, разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 97-100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ), затем вновь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 97-100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ). Это вещество затем сушили посредством лиофилизации, растирали с МТВЕ (50 мл) в течение 3 ч и твердое вещество собирали посредством фильтрации. Это вещество снова очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g  $\text{SiO}_2$ , Combi-flash, 99-100%  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ ) с получением соединения 4-{1-этил-4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (пример АИКО1) (559 мг, 56%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=423,3 (экспериментально определенное).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8.36 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.89-7.93 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.75 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4.62 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.36 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H), 1.45 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (пример АИЛ01) согласно схеме L.

Схема L



Стадия 1. Синтез 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (L-1).

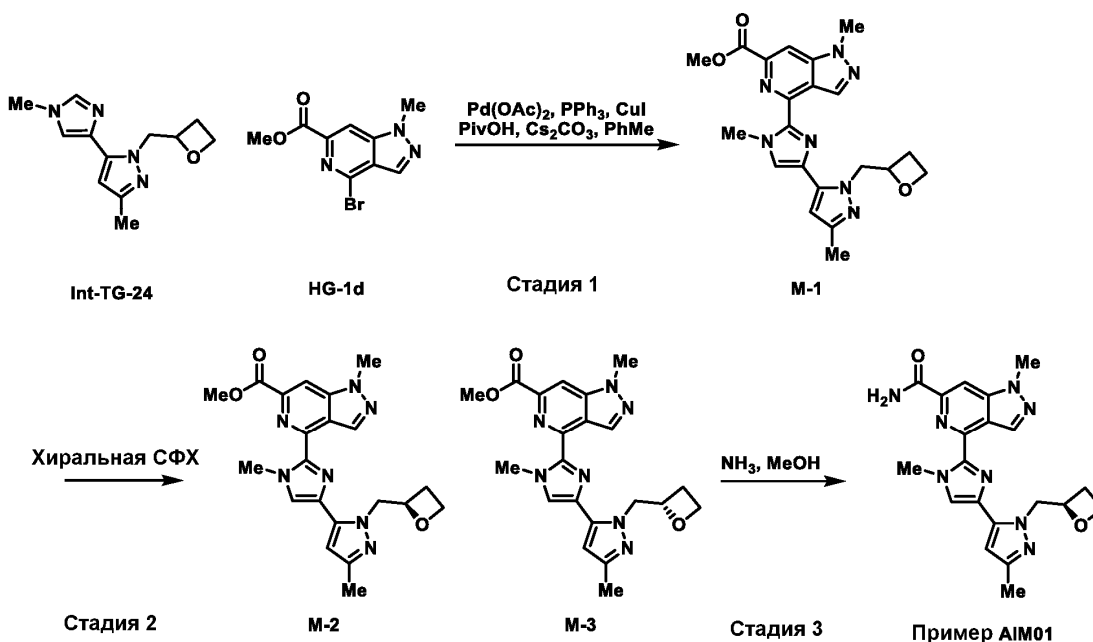
К раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (E-3) (195 мг, 0,358 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 мл) добавляли (бромдифторметил)триметилсилан (73 мг, 0,36 ммоль) и KOAc (70 мг, 0,72 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (0,4 мл) и перемешивали при 18°C в течение 16 ч. К реакционной смеси затем добавляли MeOH и концентрировали в вакууме. Остаток помещали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (25 мл) и фазы разделяли. Водную фазу собирали и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (L-1) (170 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=595,4 (экспериментально определенное).

Стадия 2. Синтез соли форм пата 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (пример АИЛ01).

К раствору 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пириндин-6-карбоксамида (L-1) (250 мг)

в HFIP (2,5 мл) добавляли метансульфовую кислоту (402 мг, 4,18 ммоль) при комнатной температуре (18°C) и перемешивали в течение 1,5 ч. Неочищенную смесь очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18 150×30 мм×5 мкм, 2-42% MeCN/H<sub>2</sub>O с муравьиной кислотой (0,225%), 25 мл/мин) с получением соли формиата 4-(4-{1-[3-(дифторметокси)пропил]-3-метил-1H-пиразол-5-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (A1L01) (38 мг, 17% за две партии) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=445,4 (экспериментально определенное). <sup>1</sup>H ЯМР (МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ: 8.80 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 8.22 (t, J=54,0 Гц, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.48 (t, J=7,5 Гц, 2H), 4.37 (s, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.66 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.14-2.26 (m, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (Метанол-d<sub>4</sub>) δ: -97.73 (s, 1F).

Получение 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-[(2R)-оксетан-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример A1M01) согласно схеме М.



Стадия 1. Синтез (Rac)-метил-1-метил-4-(1-метил-4-{3-метил-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-пиразол-5-ил}-1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-1).

В реакционный сосуд загружали (Rac)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-пиразол (Int-TG-24) (297,8 мг, 1,28 ммоль), метил-4-бром-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (HG-1d) (519 мг, 1,92 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (57,6 мг, 0,256 ммоль), CuI (48,8 мг, 0,256 ммоль), PPh<sub>3</sub> (67,3 мг, 0,256 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1250 мг, 3,85 ммоль), PivOH (157 мг, 1,54 ммоль) и PhMe (8 мл). Раствор продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали и нагревали до 110°C в течение 20 ч. Реакционную смесь прекращали нагревать и постепенно охлаждали до комнатной температуры. Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18150×30 мм×5 мкм, 20-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (Rac)-метил-1-метил-4-(1-метил-4-{3-метил-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-пиразол-5-ил}-1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-1) (80 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=422,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ=8.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.27 (quin, J=6,4 Гц, 1H), 5.00 (dd, J=6,2, 14,1 Гц, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.77-2.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-[(2R)-оксетан-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-2) и метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-3).

Рацемическую смесь (Rac)-метил-1-метил-4-(1-метил-4-{3-метил-1-[(оксетан-2-ил)метил]-1H-пиразол-5-ил}-1H-имидазол-2-ил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-1) (90 мг, 0,214 ммоль) очищали посредством преп. СФХ (колонка Daicel Chiralpak IC 250 мм×0 мм, 10 мкм, 50% EtOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 80 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-[(2R)-оксетан-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-2) (40 мг, 44%) ЖХ-МС [M+H]=422,3 (экспериментально определенное) и метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-[(2S)-оксетан-2-ил]метил]-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилата (M-3) (50 мг, 56%) ЖХ-МС [M+H]=422,3 (экспериментально

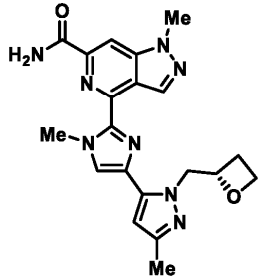


определенное) в виде белых твердых веществ, соответственно. Абсолютная стереохимия энантиомеров была присвоена произвольно (1<sup>5й</sup> элюируемый пик (R) и 2<sup>9й</sup> элюируемый пик (S)).

Стадия 3ю Синтез 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIM01).

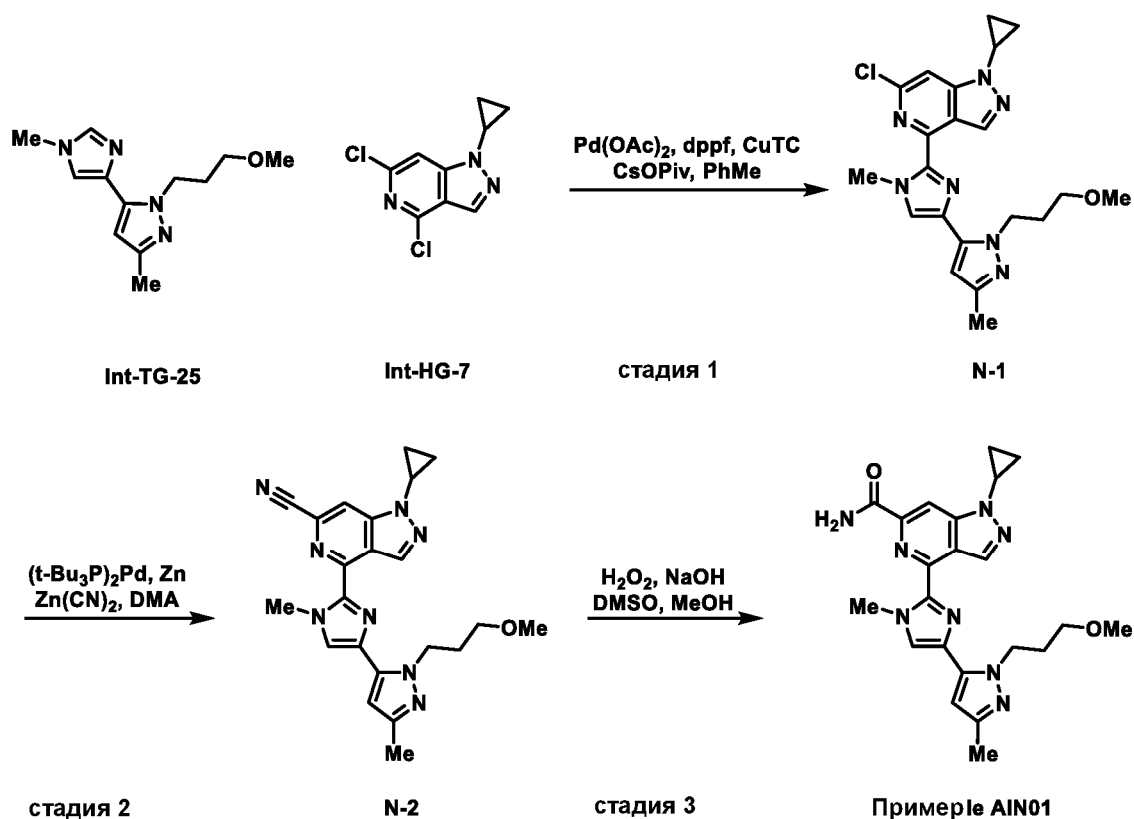
Реакционный сосуд, содержащий метил-1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксилат (M-2) (40,0 мг, 0,0949 ммоль), добавляли в NH<sub>3</sub> (7 M раствор в MeOH) (5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 18 ч и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini-NX 80×40 мм×3 мкм, 13-53% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIM01) (28 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=407,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ=8.80 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.31 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.28 (quin, J=6,3 Гц, 1H), 5.00 (dd, J=6,3, 14,3 Гц, 1H), 4.85-4.79 (m, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.50 (td, J=6,0, 9,0 Гц, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.78-2.58 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Соединение примера в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадии 3 схемы M для синтеза 1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-{{(2R)-оксетан-2-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIM01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Используемые исходные вещества	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIM02	M-3	 <p>1-метил-4-[1-метил-4-(3-метил-1-{{(2S)-оксетан-2-ил}метил}-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида</p>	ЖХ-МС [M+H]=407,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (МЕТАНОЛ-d <sub>4</sub> ) δ: 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 4.96-5.04 (m, 1H), 4.81-4.85 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.59-2.77 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Получение 1-циклопропил-4-[4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIN01) согласно схеме N.

Схема N



Стадия 1. Синтез 6-хлор-1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (N-1).

К желтому раствору 4,6-дихлор-1-циклопропил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (Int-HG-7) (129,4 мг, 0,567 ммоль) и 1-(3-метоксипропил)-3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразола (Int-TG-25) (160 мг, 0,681 ммоль) в безводном толуоле (3 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (25,5 мг, 0,113 ммоль), dppf (62,9 мг, 0,113 ммоль), тиофен-2-карбоксилат меди(I) (CuTC) (43,3 мг, 0,227 ммоль) и CsOPiv (266 мг, 1,13 ммоль). Полученную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали и нагревали до 100°C (нагревательный блок) в течение 16 ч. Реакционную смесь извлекали из нагревательного блока и постепенно охлаждали до комнатной температуры. Раствор разбавляли 10% MeOH/DCM, фильтровали через набивку целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g SiO<sub>2</sub>, 12-75% EtOAc/Pet Ether) с получением указанного в заголовке соединения 6-хлор-1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (N-1) (160 мг, 66%) в виде желтой смолы. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=8.84 (s, 1H), 7.44 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.69 (t, J=7,2 Гц, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.43 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 4H).

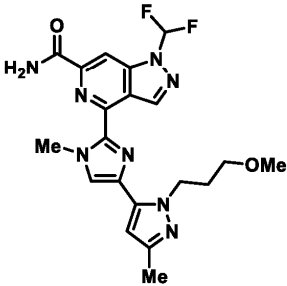
Стадия 2. Синтез 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (N-2).

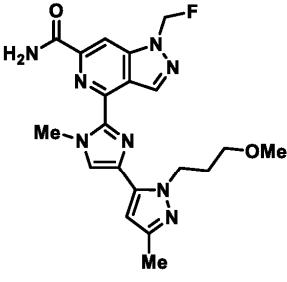
К раствору 6-хлор-1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (N-1) (160 мг, 0,376 ммоль) и порошка Zn (21,1 мг, 0,323 ммоль), (t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd (38,4 мг, 0,0751 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли Zn(CN)<sub>2</sub> (90,0 мг, 0,766 ммоль). Полученную смесь продували N<sub>2</sub> в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до 120°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь извлекали из нагревательного блока и охлаждали до комнатной температуры постепенно. Раствор разбавляли EtOAc (5 мл) и фильтровали через набивку целита. Фильтрат переносили на делительную воронку с EtOAc и разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (5 мл). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (N-2) (150 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС [M+H]=417,3 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксиамида (пример AIN01).

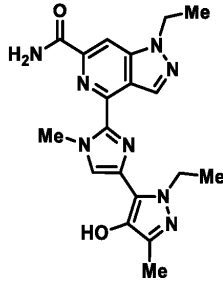
К светло-желтой суспензии неочищенного 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбонитрила (N-2) (150 мг, 0,360 ммоль) в DMSO (1,2 мл)/MeOH (3,6 мл) добавляли NaOH (72 мг, 1,80 ммоль, 2M в H<sub>2</sub>O) по каплям при 5°C для поддержания внутренней температуры ниже 10°C. Затем добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (408 мг, 3,60 ммоль, 30% раствор). На данной стадии ледяную баню удаляли и реакционную смесь нагревали постепенно до комнатной температуры (27°C) при перемешивании в течение 3 ч. Реакционную смесь возвращали в колбу, содержащую охлажденный на льду насыщ. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 мл). Раствор переносили на делительную воронку с EtOAc и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 3 порциями рассола (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка YMC-Triart Prep C18 150×40 мм×7 мкм, 21-61 MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), 60 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIN01) (85 мг, 52% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=435,2 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.75 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89-7.99 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.61 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00-2.08 (m, 2H), 1.16-1.24 (m, 4H).

Соединение примера в таблице ниже получали согласно способам, используемым на стадиях 1-3 схемы N для синтеза 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIN01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

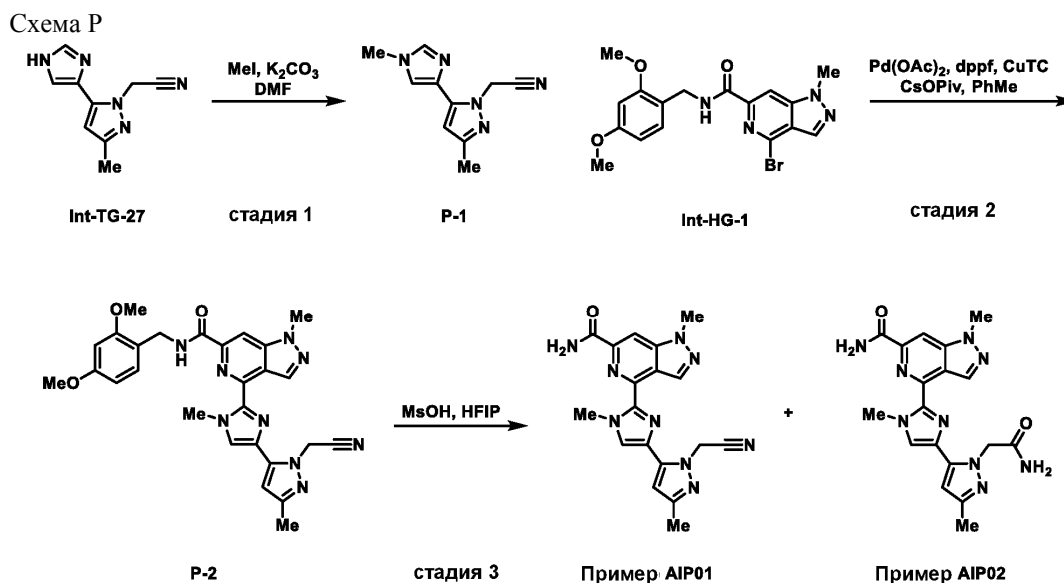
Номер Примера	Исходные вещества, используемые на стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIN02	Int-HG-8, Int-TG-25	 1-(дифторметил)-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (t, J=57,3 Гц, 1H), 8.01 (br s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H); <sup>19</sup> F ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: -95.95 (s, 2F).

AIN03	Int-HG-9, Int-TG-25	 <p>1-(фторметил)-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=427,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92-8.04 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.72 (d, J=53,2 Гц, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.62 (t, J=7,3 Гц, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.37 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01-2.09 (m, 2H); <sup>19</sup> F ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: -164.40 (s, 1F).
-------	------------------------	---	--

Соединение примера в таблице ниже получали согласно способам, используемым для стадий 1-3 схемы N для синтеза 1-циклопропил-4-{4-[1-(3-метоксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIN01), с последующей методикой, используемой на стадии 3 схемы В с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Исходные вещества, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
AIN04	Int-HG-2, Int-TG-10	 <p>1-этил-4-[4-(1-этил-4-гидрокси-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид</p>	ЖХ-МС [M+H]=395,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80-7.99 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 4.49-4.65 (m, 4H),
		5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил]-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид	4.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (t, J=7,2 Гц, 3H), 1.36 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Получение 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIP01) и 4-{4-[1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (пример AIP02) согласно схеме P.



Стадия 1. Синтез [3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрила (P-1).

К раствору [5-(1H-имидазол-4-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрила (Int-TG-27) (70 мг, 0,37 ммоль) в безводном DMF (2,0 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (129 мг, 0,935 ммоль) с последующим добавлением по каплям йодметана (66 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли рассолом (5 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (5 мл  $\times$ 3). Объединенный органический экстракт промывали рассолом (5 мл  $\times$ 3), сушили над безводным  $Na_2SO_3$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения [3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрила (P-1) (68 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=202,1 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 7.51 (s, 1H), 7.14 (d, J=1,0 Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (P-2).

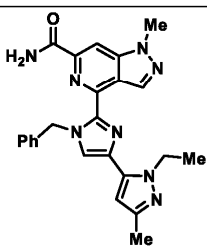
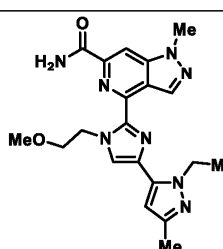
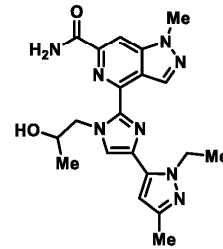
К раствору [3-метил-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетонитрила (P-1) (65 мг, 0,32 ммоль) и 4-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Int-HG-1) (144 мг, 0,355 ммоль) в безводном толуоле (5,0 мл) добавляли  $Pd(OAc)_2$  (27 мг, 0,12 ммоль), dppf (36 мг, 0,065 ммоль), ((тиофен-2-карбонил)окси)медь (25 мг, 0,129 ммоль) и пивалат цезия (151 мг, 0,646 ммоль). Смесь продували  $N_2$  в течение 2 мин, герметично закрывали, нагревали до  $100^\circ C$  и перемешивали в течение 40 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через набивку целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (20g  $SiO_2$ , Combi-flash, 20-100% EtOAc/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (P-2) (30 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=526,4 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (хлороформ-d)  $\delta$ : 8.85 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.43-6.53 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.62-4.71 (m, 2H), 4.17-4.22 (m, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIP01) и 4-{4-[1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIP02).

К раствору 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (P-2) (32 мг, 0,061 ммоль) в HFIP (1,0 мл) добавляли метансульфовую кислоту (58 мг, 0,61 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме, разбавляли  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1 об:об, 5 мл), подщелачивали до pH 7-8 с помощью  $NH_3$  в MeOH (7 M), фильтровали, осадок на фильтре промывали  $CH_2Cl_2/MeOH$  (10:1 об:об, 1 мл  $\times$ 3) и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии ( $CH_2Cl_2/MeOH$  10:1 об:об) с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIP01) (9 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=376,2 (экспериментально определенное);  $^1H$  ЯМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85-8.02 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.17-4.29 (m, 6H), 2.22 (s, 3H). Дополнительно, указанное в заголовке соединение 4-{4-[1-(2-амино-2-оксоэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIP02) (4 мг,

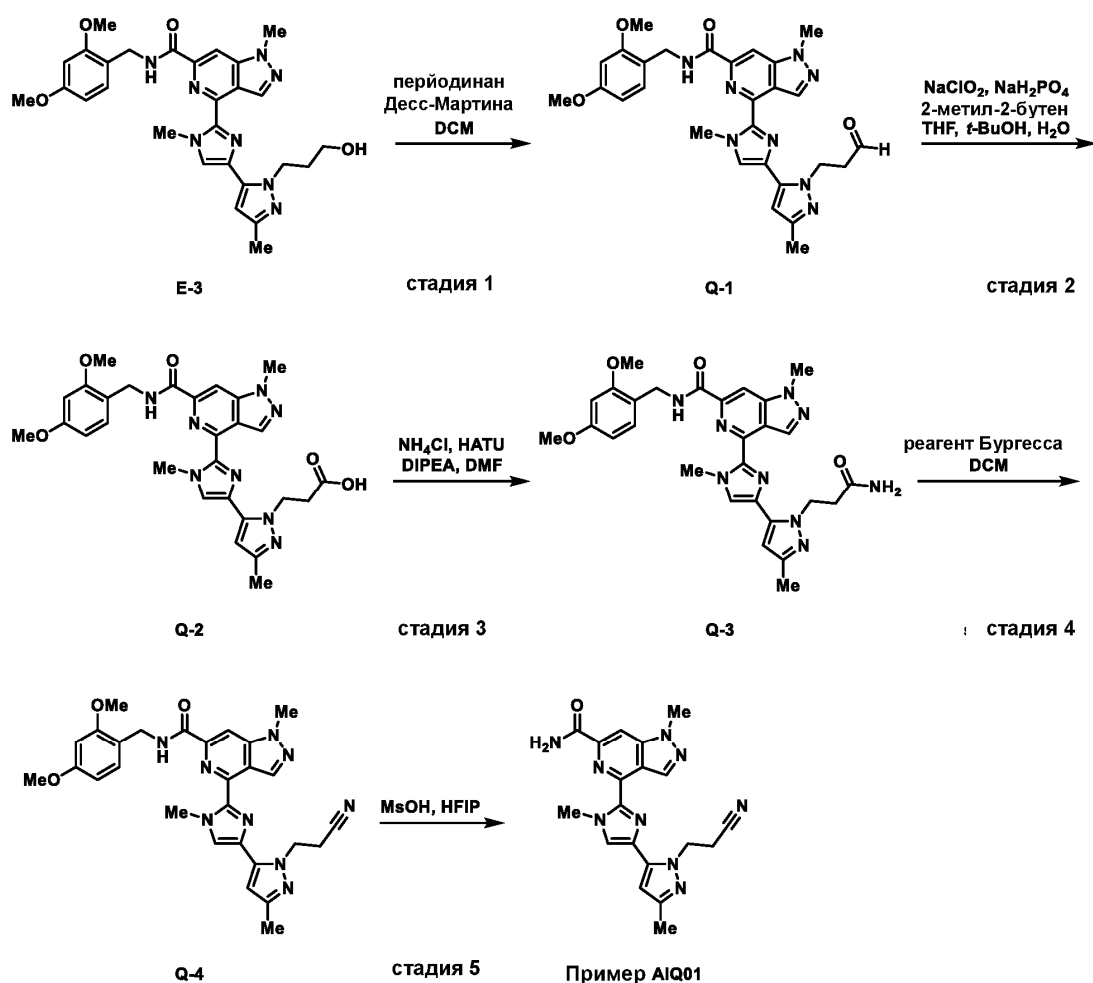
17%) выделили в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=394,4 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.76 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.35 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Соединения примеров в таблице ниже получали согласно способам, используемым для стадий 1-3 схемы Р для синтеза 4-{4-[1-(цианометил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АIP01) с несущественными изменениями или заменами для приведенных в примерах методик, которые специалист в данной области техники способен реализовать.

Номер Примера	Реагенты, используемые для стадии 1	Структура/Название по ИЮПАК	Аналитические данные
АIP03	Int-TG-1, BnBr, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 4-[1-бензил-4-(3-метил-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида	ЖХ-МС [M+H]=441 (экспериментально определенное)
АIP04	Int-TG-1, 1-бром-2-метоксиэтан, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида	ЖХ-МС [M+H]=409 (экспериментально определенное)
		4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида	
АIP05	Int-TG-1, (Rac)-1-бромпропан-2-ол, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeCN	 (Rac)-4-[4-(1-этил-3-метил-1H-пиразол-5-ил)-1-(2-гидроксипропил)-1H-имидазол-2-ил]-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида	ЖХ-МС [M+H]=409 (экспериментально определенное)

Получение 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример АIQ01) согласно схеме Q.

## Схема Q



Стадия 1. Синтез N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-{1-метил-4-[3-метил-1-(3-оксопропил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Q-1).

К оранжевому раствору N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-4-{4-[1-(3-гидроксипропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил]-1-метил-1H-имидазол-2-ил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (E-3) (600 мг, 0,83 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (526 мг, 1,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Полученную желтую суспензию разбавляли DCM (20 мл), фильтровали через набивку целита и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (40g SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-{1-метил-4-[3-метил-1-(3-оксопропил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Q-1) (500 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=543,1 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ=9.86 (t, J=1,2 Гц, 1H), 8.80 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8.31 (br t, J=6,4 Гц, 1H), 8.28 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7.31 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.51 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6.48 (dd, J=2,4, 8,3 Гц, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.98 (t, J=7,0 Гц, 2H), 4.67 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (dt, J=1,3, 7,0 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-{5-[2-(6-{[(2,4-диметоксифенил)метил]карбамоил}-1-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил]-3-метил-1H-пиразол-1-ил} пропановой кислоты (Q-2).

К бесцветной смеси N-[(2,4-диметоксифенил)метил]-1-метил-4-{1-метил-4-[3-метил-1-(3-оксопропил)-1H-пиразол-5-ил]-1H-имидазол-2-ил}-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Q-1) (420 мг, 0,774 ммоль) в THF (10 мл) добавляли t-BuOH (5 мл) и 2-метил-2-бутен (1630 мг, 23,2 ммоль). Полученный раствор охлаждали на ледяной бане (0°C) с последующим медленным добавлением NaClO<sub>2</sub> (700 мг, 7,74 ммоль) и NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (929 мг, 7,4 ммоль) в виде раствора в H<sub>2</sub>O (5 мл). По завершении добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. Na<sub>2</sub>SiO<sub>2</sub> (3 мл), значение pH доводили до приблизительно 3-4 посредством добавления насыщ. водн. NaHSO<sub>4</sub> и раствор переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, Isco, 0-10%

MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 3-{5-[2-(6-{{(2,4-диметоксифенил)метил}карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-1-ил}пропановой кислоты (Q-2) (355 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=559,1 (экспериментально определенное).

Стадия 3. Синтез 4-{4-[1-(3-амино-3-оксопропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-3).

Раствор 3-{5-[2-(6-{{(2,4-диметоксифенил)метил}карбамоил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-ил)-1-метил-1Н-имидазол-4-ил]-3-метил-1Н-пиразол-1-ил}пропановой кислоты (Q-2) (355 мг, 0,636 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до 0°C на ледяной бане. К раствору добавляли DIPEA (246 мг, 1,91 ммоль), HATU (290 мг, 0,763 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. На данной стадии добавляли NH<sub>4</sub>Cl (170 мг, 3,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь возвращали в колбу, содержащую ледяную воду (5 мл), и раствор переносили на делительную воронку с EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями EtOAc (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1 порцией водн. NH<sub>4</sub>Cl, 1 порцией рассола, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ТСХ (SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(3-амино-3-оксопропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-3) (280 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=558,1 (экспериментально определенное).

Стадия 4. Синтез 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-4).

К перемешиваемой суспензии 4-{4-[1-(3-амино-3-оксопропил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-3) (280 мг, 0,502 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли метил-N-(триэтиламмониосульфони)карбамат (реагент Бургесса) (359 мг, 1,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл) и переносили на делительную воронку с DCM. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали 3 порциями DCM (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством преп. ТСХ (SiO<sub>2</sub>, 10% MeOH/DCM) с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-4) (160 мг, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=540,1 (экспериментально определенное).

Стадия 5. Синтез 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIQ01).

К светло-желтому раствору 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-N-{{(2,4-диметоксифенил)метил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (Q-4) (160 мг, 0,297 ммоль) в HFIP (5 мл) добавляли MeSO<sub>3</sub>H (214 мг, 2,22 ммоль). Цвет реакционной смеси становился пурпурным, и ее перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 1 ч. Раствор концентрировали в вакууме и неочищенный остаток очищали посредством преп. ВЭЖХ (колонка Boston Prime C18 150×30 мм×5 мкм, 15-45 MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% NH<sub>4</sub>OH об./об.), 30 мл/мин). Содержащие продукт фракции собирали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения 4-{4-[1-(2-цианоэтил)-3-метил-1Н-пиразол-5-ил]-1-метил-1Н-имидазол-2-ил}-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-карбоксамида (пример AIQ01) (18 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС [M+H]=390,3 (экспериментально определенное); <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.74 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85-8.00 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (t, J=6,6 Гц, 2H), 4.16-4.28 (m, J=15,4 Гц, 6H), 3.12 (t, J=6,5 Гц, 2H), 2.20 (s, 3H).

Биологические примеры.

Биохимические методы анализа.

Конкурентное связывание при сцинтилляционном анализе сближения (САБ).

Анализ связывания радиолганда был разработан для определения взаимодействия соединений, которые конкурируют с меченым тритием вариантом нативного лиганда STING <sup>3</sup>H-циклический гуанин-(2',5')монофосфат-аденин-(3',5')монофосфат (<sup>3</sup>H-cGAMP). Конструкции STING (WT и H232R) состояли из остатков 155-341 с усечением как на N-, так и на C-конце; N-концевые трансмембранные домены были удалены (1-154), также как и C-концевой хвост (342-379). Высокоспецифичное N-концевое биотинилирование было достигнуто ферментативно с помощью биотинлигазы E. coli (BirA) и включения пептида биотинилирования AviTag™ с высоким сродством. 100 нМ белка STING иммобилизовали на покрытых 20 мкг стрептавидина шариках из поливинилтолуола (SA-PVT) в 150 мМ NaCl, 25 мМ Hepes (pH 7,5), 0,1 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,005% (об./об.) Tween-20, 1% (об./об.) DMSO. Добавляли 100 нМ <sup>3</sup>H-cGAMP и соединения и оставляли для уравнивания при комнатной температуре (20 мин). Соединения тестировали в сериях трехкратных разведений от исходной концентрации 100 мкМ и нормализовали по соединению положительного контроля, которое полностью блокировало связывание <sup>3</sup>H-cGAMP, и отрицательного контроля DMSO. K<sub>1</sub> для конкурентного связыва-



ния определяли по IC<sub>50</sub> с помощью уравнения Ченга-Прусова (Cheng & Prusoff, *Biochemical Pharmacology*, 22 (1973), pp. 3099-3108). Эмпирически было установлено, что значения K<sub>D</sub> для <sup>3</sup>H-CGAMP, использованные в уравнении Ченга-Прусова, составляли 1 нМ для WT STING и 750 нМ для R232H STING. Данные конкурентного связывания в САБ представлены в табл. 1.

Таблица 1

<b>Номер Примера</b>	<b>R232-STING SPA-IC50 Кi (мкМ)</b>	<b>Номер Примера</b>	<b>R232-STING SPA-IC50 Кi (мкМ)</b>
AIA01	0,0107	AIF15	0,0466
AIA02	0,0180	AIG01	0,0818
AIA03	0,0714	AIH01	0,3519
AIA04	0,0338	AIH02	0,0227
AIB01	0,2572	AIH03	0,1483
AIC01	0,0121	AIH04	0,1510
AIC02	0,1130	AIH05	0,0933
AIC03	0,0078	AIJ01	0,0102
AID01	0,0875	AIJ02	0,0397
AIE01	0,0036	AIK01	0,0152
AIE02	0,0127	AIL01	0,0246
AIE03	0,0107	AIM01	0,1749
AIE04	0,0137	AIM02	0,1351
AIF01	0,0098	AIN01	0,0046
AIF02	0,0546	AIN02	0,0209
AIF03	0,0057	AIN03	0,0128
AIF04	0,0236	AIN04	0,0029
AIF05	>0,9901	AIP01	0,0431
AIF06	0,0182	AIP02	0,1609
AIF07	0,0020	AIP03	>0,9901
AIF08	>0,9901	AIP04	0,0352
AIF09	>0,9901	AIP05	0,0271
AIF10	0,0013	AIQ01	0,0626
AIF11	0,0003		
AIF12	0,0024		
AIF13	0,0029		
AIF14	0,0282		

Фосфорилирование IRF3: THP-1 клеточный анализ ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ).

Активация STING приводит к привлечению TBK1 (TANK-связывающая киназа 1) и фосфорилированию фактора транскрипции IRF3, а затем индукции интерферонов I типа. Клетки THP-1 (InvivoGen) выращивали в среде RPMI с 2 mM L-глутамином, 10% фетальной бычьей сывороткой и 0,5% Pen-Strep (пенициллин-стрептомицин). 10<sup>4</sup> клеток высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Серийно разведенные в средах соединения (конечное разведение 0,5% DMSO) добавляли к клеткам и инкубировали в течение дополнительных 3 ч. После инкубации планшеты центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин. Затем клетки лизировали в 100 мкл буфера RIPA и перемешивали на вихревой мешалке в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем 25 мкл лизата переносили в прозрачные полистирольные планшеты с высоким связыванием, которые были предварительно покрыты иммобилизованным мышинным антителом против IRF-3 человека (BD Pharmigen), и оставляли для инкубирования при 4°C в течение 16 ч. Затем планшеты промывали и инкубировали с кро-

личьим детекторным антителом к фосфо-IRF3 (Cell Signaling Technologies) в течение 1,5 ч при комнатной температуре. В заключение, связанное с пероксидазой хрена (HRP) вторичное антитело (Cell Signaling Technologies) добавляли за 30 мин до использования субстратного реагента Glo (R&D Systems) для генерации люминесцентного сигнала. Сигнал измеряли с использованием ридера для микропланшетов Perkin-Elmer Envision. Данные нормализовали к виду "% эффекта" с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно, что он дает максимальный сигнал фосфорилированного IRF3, а отрицательным контролем служил DMSO. Данные фосфорилирования IRF3 представлены в табл. 2.

Таблица 2

Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)	Номер Примера	THP-1 CELL P-IRF3 EC50 (мкМ)
AIA01	0,67	AIF15	1,35
AIA02	0,80	AIG01	>10,0
AIA03	4,89	AIH02	4,30
AIA04	1,26	AIH03	6,58
AIC01	1,26	AIH04	>10,0
AIC02	>10,0	AIH05	>10,0
AIC03	0,65	AIJ01	0,40
AID01	6,42	AIJ02	1,51
AIE01	0,20	AIK01	0,33
AIE02	0,20	AIL01	0,53
AIE03	0,31	AIM01	>10,0
AIE04	0,69	AIM02	>10,0
AIF01	0,50	AIN01	0,73
AIF02	2,09	AIN02	0,99
AIF03	0,14	AIN03	0,68
AIF04	2,12	AIN04	0,37
AIF06	2,61	AIP01	>10,0
AIF07	0,31	AIP02	>10,0
AIF10	0,07	AIP04	1,14
AIF11	0,01	AIP05	1,23
AIF12	0,31	AIQ01	2,24
AIF13	0,25		
AIF14	1,37		

Индукция интерферона- $\beta$ : репортерная клеточная линия THP-1 ISG.

Клетки THP-1 Lucia™ ISG (InvivoGen) экспрессируют репортерный ген секретируемой люциферазы "Lucia" под контролем IRF-индуцируемого составного промотора, состоящего из пяти элементов интерферонового ответа. Клетки THP-1 Lucia™ ISG выращивали в среде RPMI с 2 мМ L-глутамин, 10% фетальной бычьей сыворотки и 0,5% Pen-Strep. Для поддержания стабильной трансфекции присутствовали гигромицин В и зеоцин. 10<sup>4</sup> клеток высевали в 96-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. 50 мкл серийно разведенных в средах соединений (конечное разведение 0,5% DMSO) инкубировали в течение дополнительных 24 ч. После инкубации планшеты центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 мин. 50 мкл супернатанта клеточной культуры из каждой лунки переносили в белый непрозрачный 96-луночный планшет. Один пакет порошка QUANTI-Luc™ (InvivoGen) готовили в 25 мл воды, свободной от эндотоксинов, и 100 мкл приготовленного теплого раствора QUANTI-Luc добавляли в каждую лунку, содержащую супернатант. Люминесцентный сигнал измеряли с использованием ридера для микропланшетов Perkin-Elmer Envision. Данные нормализовали к виду "% эффекта" с использованием агониста STING в качестве положительного контроля, про который известно, что он дает максимальный сигнал люциферазы, и DMSO в качестве отрицательного контроля. Данные по индукции интерферо-

на-β представлены в табл. 3.

Таблица 3

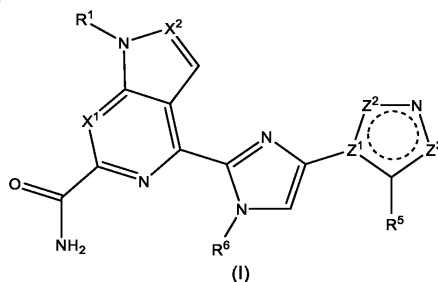
Номер Примера	Клетки THP-1 Lucia ISG IFN-β EC50 (мкМ)	Номер Примера	Клетки THP-1 Lucia ISG IFN-β EC50 (мкМ)
AIA01	0,82	AIF15	1,83
AIA02	0,77	AIG01	>10,0
AIA03	4,53	AIH02	2,56
AIA04	1,31	AIH03	6,26
AIC01	1,17	AIH04	>10,0
AIC02	>10,0	AIH05	>10,0
AIC03	0,70	AIJ01	0,45
AID01	6,31	AIJ02	1,92
AIE01	0,22	AIK01	0,43
AIE02	0,27	AIL01	0,53
AIF03	0,31	AIM01	>10,0
AIE04	0,74	AIM02	8,96
AIF01	0,54	AIN01	0,80
AIF02	2,16	AIN02	1,20
AIF03	0,16	AIN03	0,85
AIF04	2,38	AIN04	0,31
AIF06	2,57	AIP01	>10,0
AIF07	0,20	AIP02	>10,0
AIF10	0,03	AIP04	1,24
AIF11	<0,01	AIP05	1,25
AIF12	0,37	AIQ01	2,26
AIF13	0,16		
AIF14	1,32		

Эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не для того, чтобы ограничить объем формулы изобретения, представленной здесь. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что в нее могут быть внесены определенные изменения, не отступая от идеи или объема формулы изобретения.

Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в описании изобретения, приведены здесь посредством ссылки во всей их полноте.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой две конъюгированные двойные связи в пятичленном гетероарильном

кольце;

$X^1$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$X^2$  выбран из группы, состоящей из CH и N;

$R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  выбраны таким образом, что:

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $NR^2$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой N,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $CR^4$ ; или

$Z^1$  представляет собой C,  $Z^2$  представляет собой  $CR^3$ , а  $Z^3$  представляет собой  $NR^2$ ;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

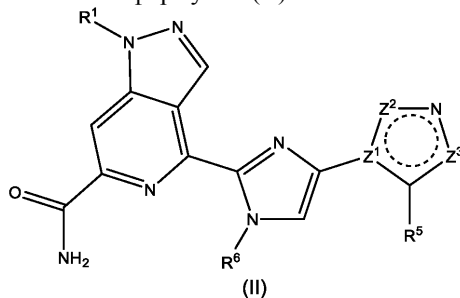
$R^3$  выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $-OC_1$ - $C_4$ алкила,  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $-OC_1$ - $C_4$ алкил,  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси;

$R^5$  выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидрокси,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ алкила и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила, где  $C_1$ - $C_4$ алкил или  $-OC_1$ - $C_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидрокси; и

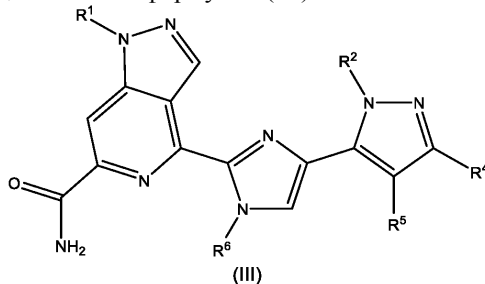
$R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, групп  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) и  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил), где  $C_1$ - $C_4$ алкил, циклопропил, циклобутил, оксетанил,  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклопропил),  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(циклобутил) или  $C_1$ - $C_2$ алкилен-(оксетанил) возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси,  $-CN$  и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила.

2. Соединение по п.1, представленное формулой (II):



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, представленное формулой (III):



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$ алкил, который возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси и  $-OC_1$ - $C_4$ алкила.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран из группы, состоя-

шей из  $-\text{CH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила и группы  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкилен-(циклопропил), где  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ алкилен-(циклопропил) возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$  и  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ алкила.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^2$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$  и группы  $-\text{CH}_2$ (циклопропил).

8. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил, который возможно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$  и  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ алкила.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^4$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила, где  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и гидроксид.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^4$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$  и  $-\text{CH}_3$ .

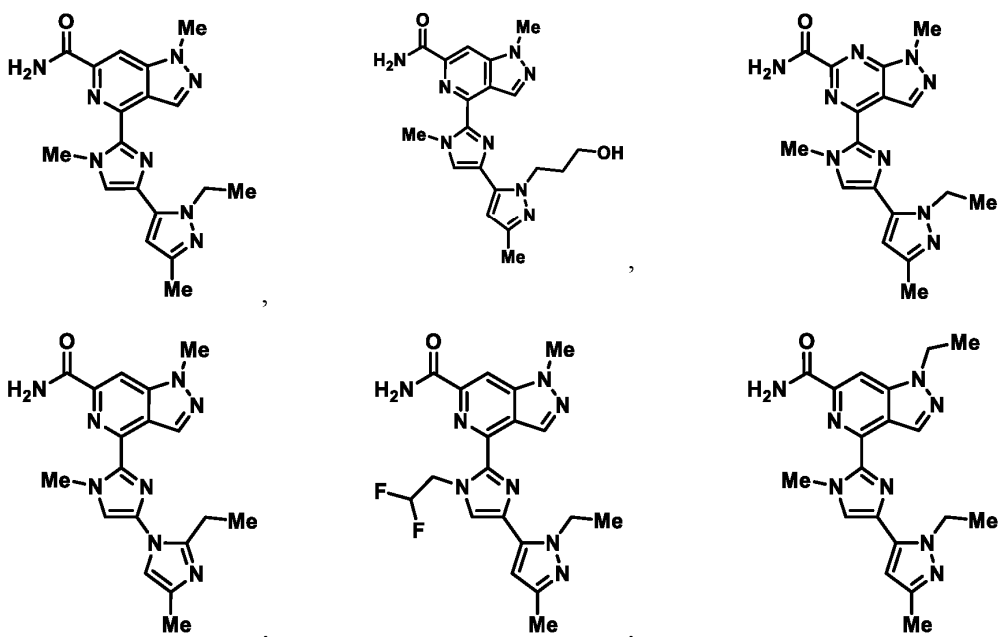
11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^5$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , галогена и гидроксид.

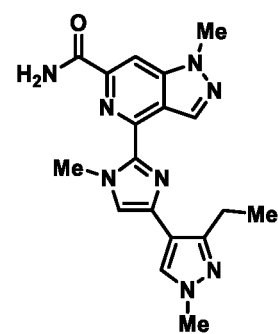
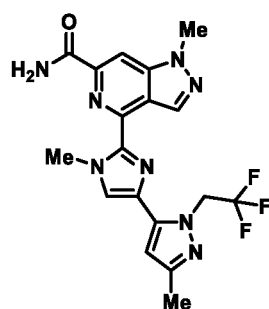
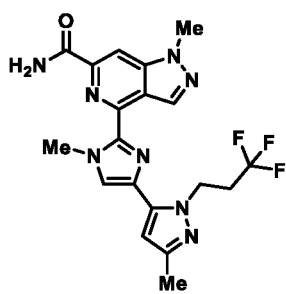
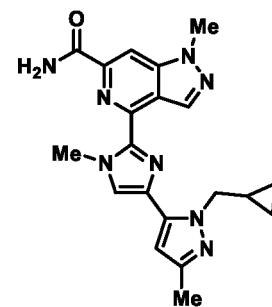
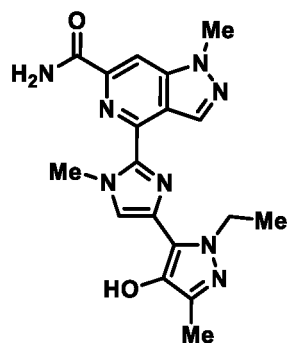
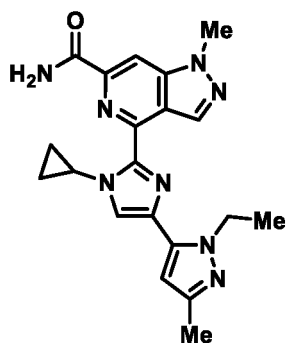
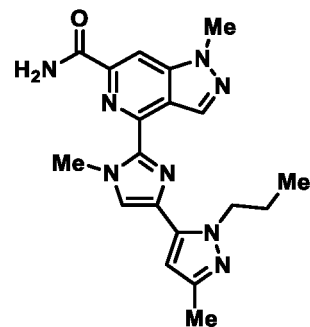
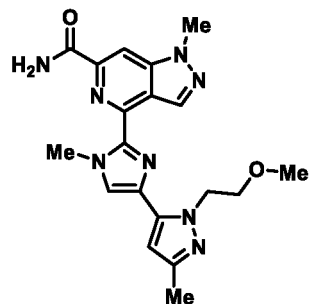
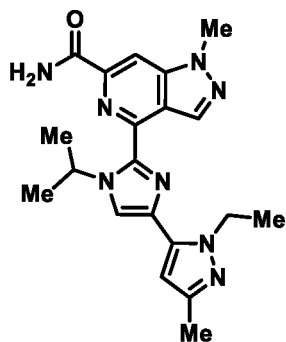
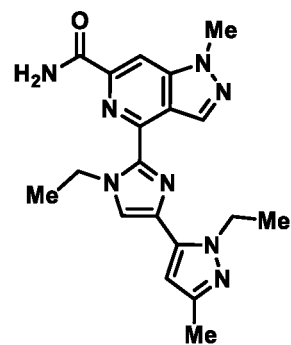
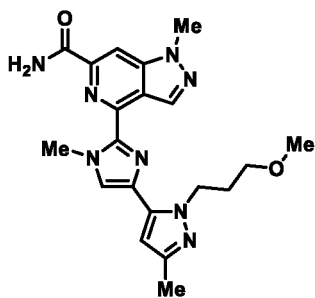
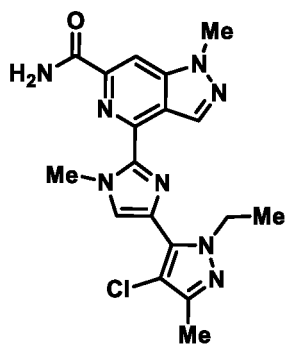
12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^5$  выбран из группы, состоящей из  $\text{H}$ , хлора и гидроксид.

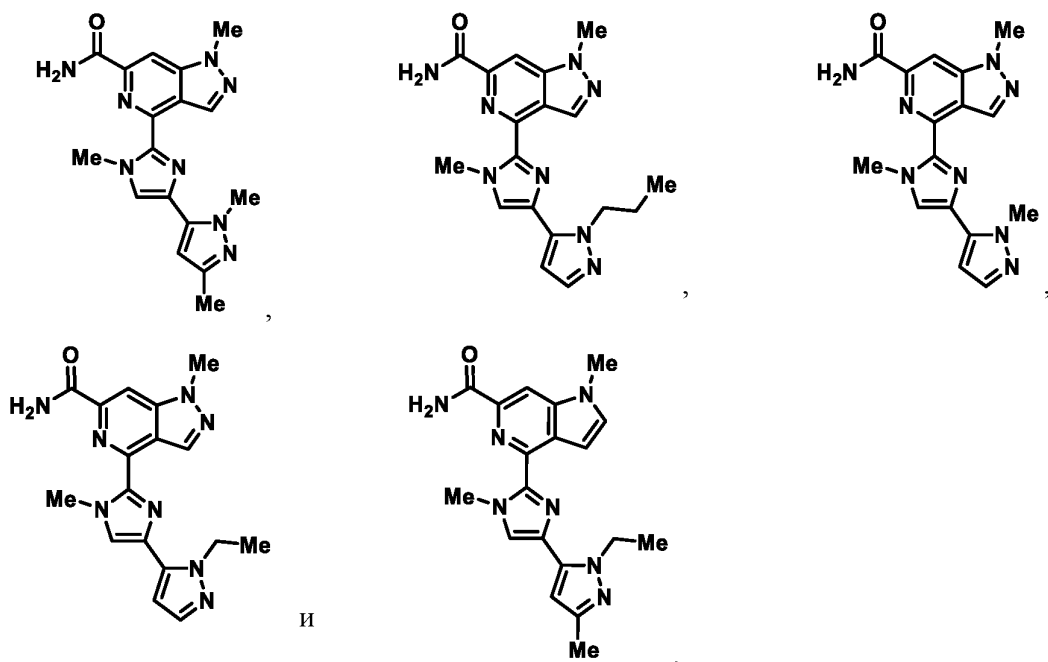
13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^6$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила и циклопропила, где  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкил или циклопропил возможно замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид,  $-\text{CN}$  и  $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ алкила.

14. Соединение по п.13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $\text{R}^6$  выбран из группы, состоящей из  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  и циклопропила.

15. Соединение, выбранное из:

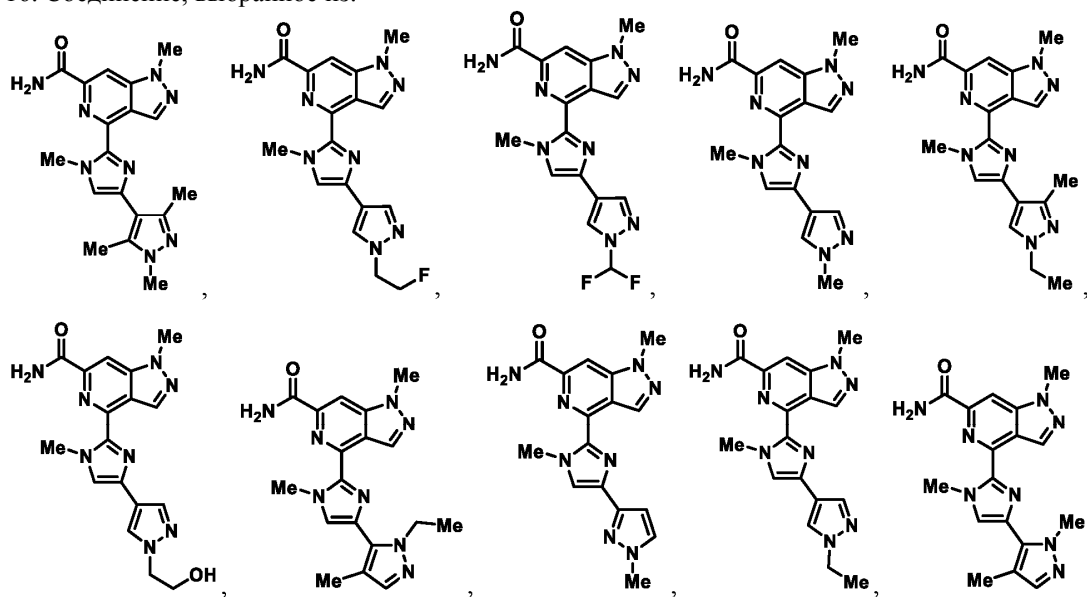


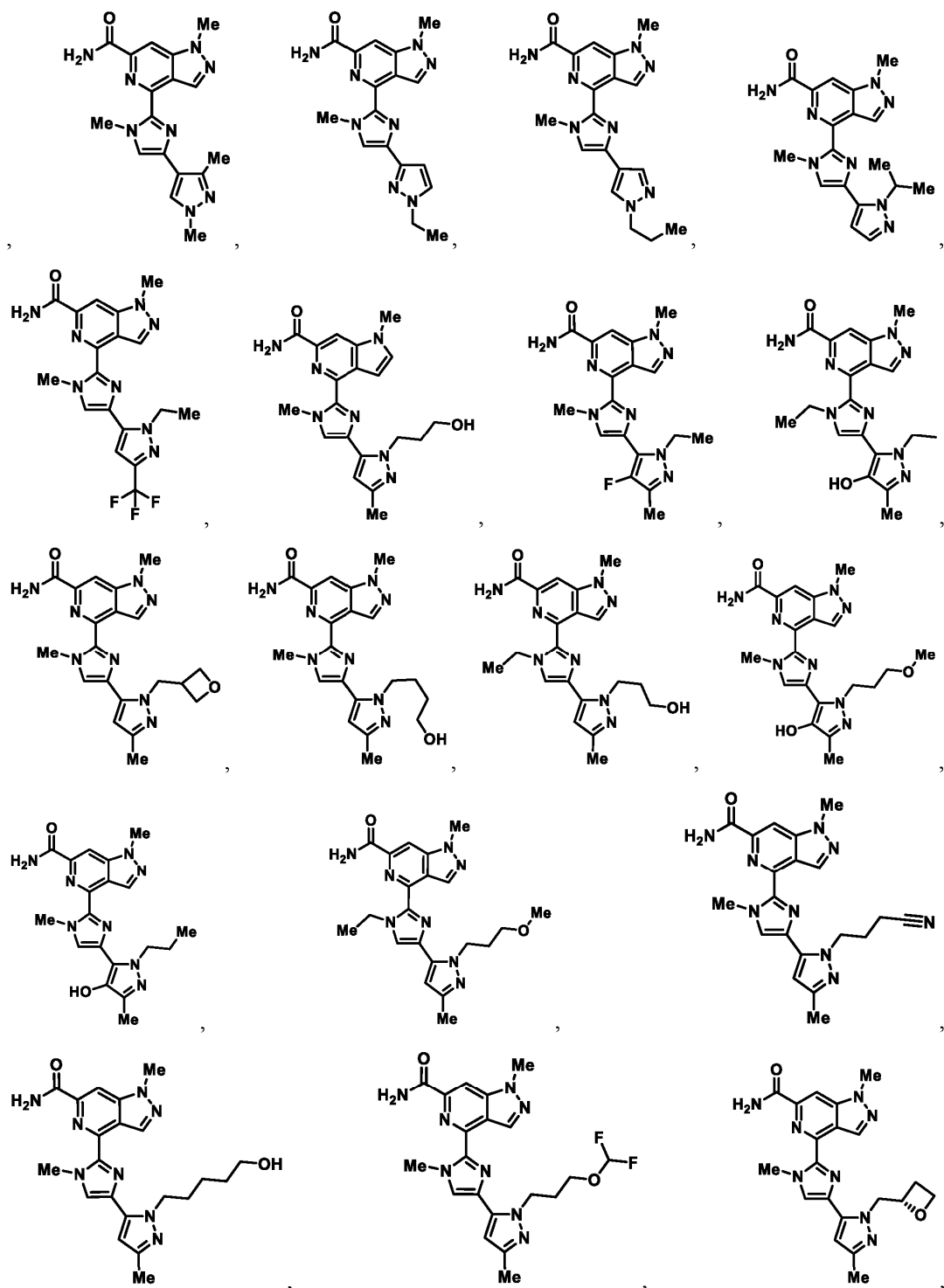




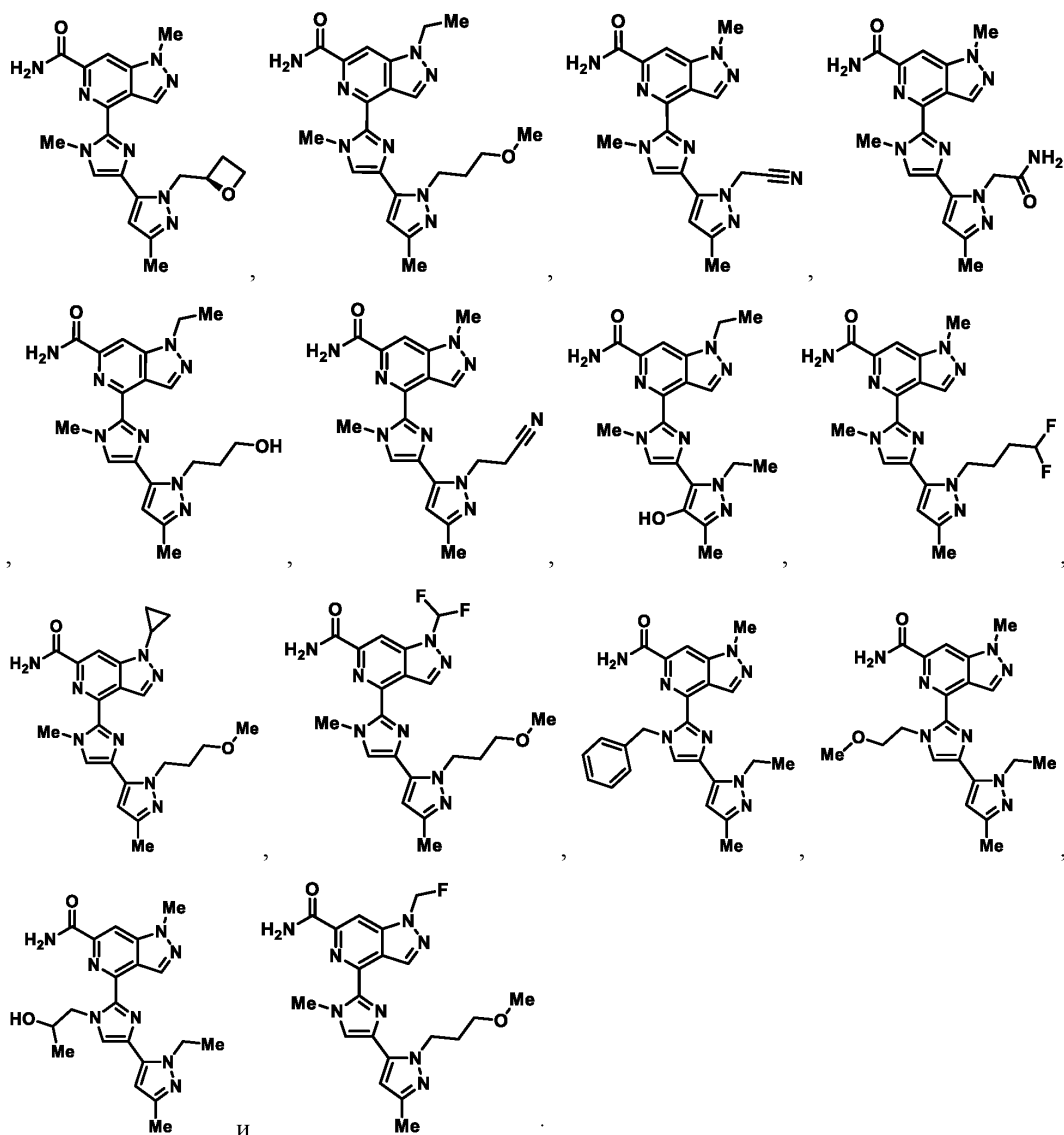
или фармацевтически приемлемая соль любого из них.

16. Соединение, выбранное из:



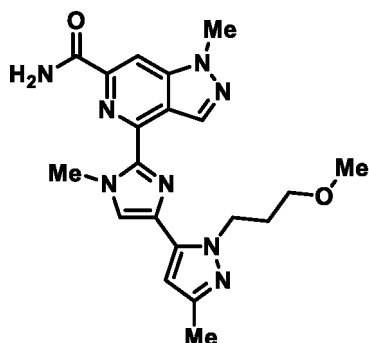






или фармацевтически приемлемая соль любого из них.

17. Соединение, имеющее структуру:



18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п.17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-16 или соединения по п.17 или его фармацевтически приемлемой соли.

20. Способ по п.19, где аномальным ростом клеток является рак.

21. Способ по п.20, где рак представляет собой рак легкого, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак ободочной кишки, рак молочной железы, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному

вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак пениса, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечноклеточную карциному, карциному почечной лоханки, неоплазмы центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола мозга или аденому гипофиза.

22. Способ по любому из пп.19-21, где млекопитающим является человек.

23. Способ по любому из пп.19-22, включающий введение дополнительного терапевтического агента.

24. Способ по п.23, где дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из интерферона, антагониста пути CTLA-4 (антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов), антитела против 4-1BB, антитела против PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и антитела против PD-L1 (лиганд белка запрограммированной гибели клеток 1).

