

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 048196

(13) B1

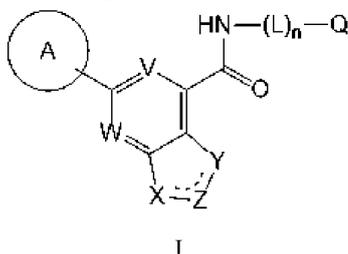
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	<i>C07D 403/04</i> (2006.01)
2024.11.06		<i>C07D 417/04</i> (2006.01)
(21) Номер заявки		<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
202290399		<i>C07D 487/04</i> (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		<i>C07D 495/04</i> (2006.01)
2020.07.30		<i>C07D 513/04</i> (2006.01)
		<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
		<i>A61K 31/506</i> (2006.01)

(54) ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ КАК ИНГИБИТОРЫ CD38

(31) 62/880,923; 62/951,604; 63/034,750	(56) WO-A1-2016087975
(32) 2019.07.31; 2019.12.20; 2020.06.04	WO-A1-2018151830
(33) US	WO-A1-2017053604
(43) 2022.06.01	WO-A1-2012075080
(86) PCT/US2020/044156	WO-A1-2013067296
(87) WO 2021/021986 2021.02.04	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)	
(72) Изобретатель: Шенкел Лори Б., Васбиндер Мелисса Мари, Кунтц Кевин Уэйн, Перл Николас Роберт, Даунинг Дженнифер (US)	
(74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)	

(57) Изобретение относится к гетеробикарбонильным амидам и родственным соединениям формулы I, которые являются ингибиторами CD38 и пригодны для лечения рака.



B1

048196

048196

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетеробиициклическим амидам и родственным соединениям, которые являются ингибиторами CD38 и применимы при лечении рака.

Уровень техники

CD38 (кластер дифференцировки 38) является членом семейства АДФ-рибозилциклаз, которые широко экспрессируются на поверхности многих типов клеток и ответственны за деградацию никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺). CD38 впервые был охарактеризован как поверхностный антиген на иммунных клетках как маркер активации, расположенный на плазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл (Quagana, V., и др. *Cytometry B Clin Cytom* 84(4): 207-217 (2013)). CD38 человека содержит 300 аминокислотных остатков, включающих короткий N-концевой фрагмент, однопроходную трансмембранную спираль и C-концевой каталитический домен. CD38 обычно классифицируется как мембранный белок типа II; однако также сообщалось, что он существует в ориентации типа III (Zhao YZ и др. *Biochim Biophys Acta* 1853(9): 2095-2103 (2012)). CD38 превращает НАД⁺ в АДФ-рибозу (АДФР) или циклическую АДФР (цАДФР) и никотинамид (Chini EN и др. *Trends Pharmacol Sci* 39(4): 424-436 (2018)). Хотя НАД⁺ признан основным субстратом для CD38, также известно, что он имеет другие субстраты, такие как никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ⁺) и никотинамидмононуклеотид (НМН⁺). При некоторых условиях CD38 также может катализировать реакции основного обмена с теми же субстратами (Preugschat, F и др. *Arch Biochem Biophys*, 479: 114-20 (2008)). Этот CD38-зависимый метаболизм НАД⁺ регулирует уровни внеклеточных и внутриклеточных метаболитов, внутриклеточного Ca²⁺ и пути передачи сигнала (Horenstein, AL, и др. *Oncimmunology* 2(9): e26246 (2013)); Chini EN и др. 2018). CD38 также функционирует как рецептор, а рецепторно-лигандная активность CD38 регулирует развитие, активацию и дифференцировку множества типов иммунных клеток (Quagana V и др. 2013), а CD31/PECAM-1, как сообщается, является лигандом для CD38 (Deaglio S, *J Immunol*, 160: 395-402 (1998)).

CD38 выполняет различные физиологические функции, и характеристика мышей с нокаутом CD38 (KO) прояснила различные роли, которые играет этот белок. Мыши CD38 KO характеризуются значительным снижением уровня эндогенного цАДФР во всех проанализированных тканях/органах, кроме головного мозга (Partida-Sanchez S и др. *Nat Med*, 7: 1209-16 (2001); Ceni C и др. *J Biol Chem* 278(42): 40670-40678 (2003)) В островках поджелудочной железы потеря CD38 ухудшает индуцированную глюкозой продукцию цАДФР, внутриклеточный Ca²⁺ и секрецию инсулина (Kato J и др. *J Biol Chem*, 274: 1869-72 (1999)). CD38 KO также нарушает индуцированное ацетилхолином накопление цАДФР в ацинарных клетках, что приводит к заметному изменению паттернов передачи сигналов Ca²⁺ (Fukushi Y и др. *J Biol Chem*, 276: 649-55 (2001)). Аналогичным образом было показано, что в нейтрофилах продукция цАДФР регулирует как высвобождение внутриклеточного Ca²⁺, так и приток внеклеточного Ca²⁺ во время хемотаксиса и необходима для бактериального клиренса *in vivo* (Partida-Sanchez S и др. *Nat Med*, 7: 1209-16 (2001)). У мышей CD38 KO также обнаруживаются другие дефекты, в том числе нарушение образования и функции остеокластов (Sun L и др. *FASEB J*, 17: 369-75 (2003)), изменение реакции дыхательных путей (Deshpande DA и др. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 32: 149-56 (2005)), нарушение переноса дендритных клеток и снижение гуморального иммунного ответа (Partida-Sanchez S и др. *Immunity*, 20: 279-91 (2004)), ингибирование стимулированного альфа-адренорецепторами сокращения аорты (Mitsui-Saito M и др. *J Vet Med Sci*, 65: 1325-30 (2003)), и гипертрофия сердца (Takahashi J и др. *Biochem Biophys Res Commun*, 312: 434-40 (2003)). Эти данные ясно демонстрируют разнообразные биологические роли, которые играет CD38.

Экспрессия CD38 также была связана с иммуносупрессивными функциями регуляторных Т-клеток (Treg), опухолеассоциированных макрофагов (TAM) и супрессивных клеток миелоидного происхождения (MDSC) (Feng X и др. *Clin Cancer Res* 23(15): 4290-4300 (2017); Krejci J и др. *Blood* 128(3): 384-394 (2016); Chevrier S и др. *Cell* 169(4): 736-749 e718 (2017); Levy A *Neuro Oncol* 14(8): 1037-1049 (2012)). Клетки Treg CD38 KO чрезвычайно чувствительны к НАД⁺-индуцированной гибели клеток из-за их неспособности потреблять НАД⁺ (Chen J и др. *J Immunol* 176(8): 4590-4599 (2006); Hubert, SB и др. *J Exp Med*, 207: 2561-8 (2010)). И наоборот, Treg с высокой экспрессией CD38 являются более подавляющими, чем другие подмножества с более низкой экспрессией CD38 или без нее (Krejci J и др. 2016; Patton DT и др. *PLoS One* 6(3): e17359 (2011 г.)). Точно так же MDSC с высоким содержанием CD38 обладают большей способностью подавлять активированные Т-клетки. Активность таких MDSC с высоким содержанием CD38 способствовала росту опухоли пищевода у мышей, эффект, который можно было ингибировать блокадой CD38 (Karakasheva TA и др. *Cancer Res*. 75(19): 4074-4085 (2015)). Экспансия функциональных CD38⁺ MDSC также описана при колоректальном раке, особенно у больных, ранее получавших терапию (Karakasheva TA и др. *JCI Insight* 3(6) (2018)). Подходы широкой системной иммунологии выявили связь CD38-экспрессирующих опухоле-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) с плохим прогнозом при светлоклеточном почечно-клеточном раке (ccRCC) и ранней аденокарциноме легких (Chevrier S и др. 2017; Lavin Y et al. *Cell* 169(4): 750-765 e717 (2017)). Было установлено, что при ccRCC CD38 коэкспрессируется с другими маркерами истощения Т-клеток, тогда как при аденокарциноме легкого клетки Treg с высоким уровнем CD38 были обогащены в микроокружении опухоли (TME) (Chevrier S и др. 2017; Lavin Y и др. 2017).

др. 2017). Высокая коэкспрессия CD38 и CD101 на TIL в опухолевой ткани коррелировала с плохой выживаемостью пациентов с раком поджелудочной железы (Zhang M и др. *Immunol Invest*, 48: 466-79 (2019)). Исследование популяций истощенных Т-клеток у людей с хронической инфекцией и различными видами рака определило CD38 как маркер истощения Т-клеток, и присутствие таких истощенных Т-клеток было связано с более тяжелым заболеванием, вызванным ВИЧ-инфекцией и дисфункцией TIL при раке легких (Bengsch V и др. *Immunity* 48(5): 1029-1045 e1025 (2018)). CD38 также определяет метаболическую приспособленность Т-клеток, а ингибирование экспрессии CD38 на Т-клетках активирует НАД⁺ и активирует Т-клетки, способствуя глутаминолизу, усиливая окислительное фосфорилирование и изменяя митохондриальную динамику (Chatterjee S и др. 2018). Это исследование дополнительно продемонстрировало, что ингибирование CD38 предотвращает истощение Т-клеток и тем самым повышает эффективность адаптивной Т-клеточной терапии (Chatterjee S и др. *Cell Metab* 27(1): 85-100 e108 (2018)).

Роль CD38 в онкогенезе и подавлении иммунитета является активной областью исследований, при этом многочисленные исследования связывают CD38 с прогрессированием опухоли. Было показано, что CD38 способствует росту клеток рака шейки матки за счет снижения уровня активных форм кислорода и ингибирования апоптоза (Liao S и др. *Mol Carcinog* 56(10): 2245-2257 (2017)), и потеря CD38 в клетках аденокарциномы легкого человека ингибировала рост клеток, инвазию и рост ксенотрансплантата у голых мышей (Bu X и др. *Carcinogenesis* 39(2): 242-251 (2017)). Мыши CD38 KO более устойчивы к росту опухоли, и было показано, что они эффективно отторгают опухоли меланомы B16-F10 (Baruch BB и др. *Oncotarget*, 9: 31797-811 (2018)). Точно так же воздействие на экспрессию CD38 или его активность в TME ингибировало прогрессирование глиомы и увеличивало продолжительность жизни мышей с глиомой (Blacher E и др. *Int J Cancer* 136(6): 1422-1433 (2013)). CD38 также был идентифицирован как биомаркер агрессивного локализованного рака предстательной железы (Sahoo D и др. *Oncotarget*, 9: 6550-61 (2018)).

Недавние исследования изучали роль CD38 в каскаде эктоферментов, который генерирует иммунодепрессивный аденозин из НАД⁺. В дополнение к CD38 этот каскад включает эктонуклеотидную пирофосфатазу/фосфодиэстеразу 1 (ENPP1) и 5'-эктонуклеотидазу CD73. CD38 генерирует АДФР, который далее гидролизует ENPP1 с образованием АМФ, а последующее превращение АМФ в аденозин регулируется CD73 (Ferretti E и др. *Immunol Lett* 205: 25-30 (2019)). Этот неканонический путь образования аденозина, который опирается на CD38, происходит независимо от АТФ и обходит CD39 (Horenstein AL и др. 2013), играет важную роль в создании иммуносупрессивного TME, при котором умирающие клетки обеспечивают НАД⁺, который в конечном итоге преобразуется в аденозин (Haag F и др. *Purinergic Signal* 3(1-2): 71-81 (2007); Zhu Y и др. *Pharmacol Ther* 200: 27-41 (2019)).

Кроме того, недавнее исследование показало, что раковые клетки приобретают устойчивость к ингибиторам иммунных контрольных точек, которые нацелены на белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) или его лиганд (PD-L1) посредством активизации CD38, который блокирует функцию CD8⁺ Т-клеток путем передачи сигналов аденозиновым рецептором (Chen L и др. *Cancer Discov* 8(9): 1156-1175 (2018)). Блокада CD38 впоследствии восстанавливала пролиферацию CD8⁺ Т-клеток, секрецию противоопухолевых цитокинов и цитотоксические свойства. Патологический анализ образцов рака легкого выявил положительное иммуногистохимическое окрашивание опухолевых клеток на CD38 в 15-23% случаев, а биоинформатический анализ наборов данных пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и меланомой выявил сильную корреляцию между экспрессией CD38 и воспаленным TME (Chen L и др. 2018).

CD38 является одним из основных ферментов, ответственных за возрастное снижение НАД⁺, которое происходит у млекопитающих (Hogan KA и др. *Front Immunol* 10: 1187 (2019)). Мыши CD38 KO постоянно защищены от этого прогрессирующего дефицита и возрастной метаболической дисфункции (Samacho-Pereira J и др. *Cell Metab*, 23: 1127-39 (2016)). Ингибирование CD38 также обращало вспять возрастное снижение НАД⁺ и улучшало некоторые метаболические, структурные и молекулярные особенности старения у хронологически старых и прогероидных мышей (Samacho-Pereira J и др. 2016). Мыши CD38 KO также защищены от вызванного диетой ожирения, стеатоза печени и непереносимости глюкозы из-за повышенного расхода энергии (Barbosa MT и др. *FASEB J* 21(13): 3629-3639 (2007)).

CD38 является маркером клеточной поверхности для множественной миеломы, и эти клетки особенно восприимчивы к истощению CD38, поэтому CD38 представляет собой полезную терапевтическую мишень для этого злокачественного новообразования (Chini EN и др. 2018). Клинические испытания показали, что антитела, нацеленные на CD38, особенно эффективны у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой (Frerichs KA и др. *Expert Rev Clin Immunol*, 14: 197-206 (2018); van de Donk NWCJ и др. *Front Immunol*, 9: 2134 (2018)), а анти-CD38 даратумумаб был одобрен FDA для лечения множественной миеломы. Несколько других терапевтических антител против CD38 в настоящее время находятся в стадии клинической разработки для лечения множественной миеломы и других видов рака (van de Donk NWCJ 2018).

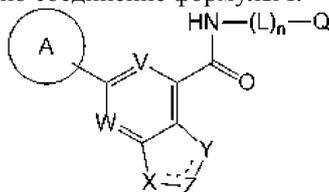
Литература изобилует ссылками, сообщающими о потенциальных терапевтических преимуществах ингибирования аномальной экспрессии или активности CD38. Например, следующие заболевания характеризуются аномальной экспрессией или активностью CD38: немелкоклеточный рак легкого, меланома,

виды рака, поддающиеся и/или резистентные лечению терапией иммунной контрольной точки, а также аденозинзависимые опухоли (Chen L и др. "CD38-mediated immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade." *Cancer Discov.* 8, 1156-1175 (2018)); рак легкого (аденокарцинома) (Bu X и др. "CD38 knockout suppresses tumorigenesis in mice and clonogenic growth of human lung cancer cells." *Carcinogenesis* 39, 242-251 (2018)); рак шейки матки (Liao S и др. "CD38 enhances the proliferation and inhibits the apoptosis of cervical cancer cells by affecting the mitochondria functions." *Mol. Carcinog.* 56, 2245-2257 (2017)); глиома (Blacher E и др. "Inhibition of glioma progression by a newly discovered CD38 inhibitor." *Int. J. Cancer* 136, 1422-1433 (2015)); колоректальный рак (Karakasheva TA и др. "CD38+ M-MDSC expressing characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients." *JCI Insight* 3, 1-8 (2018)); рак пищевода (Karakasheva TA и др. "CD38-expressing myeloid-derived suppressor cells promote tumor growth in a murine model of esophageal cancer." *Cancer Res.* 75, 4074-4085 (2015)); светлоклеточный почечно-клеточный рак (Chevrier S и др. "An immune atlas of clear cell renal cell carcinoma." *Cell* 169, 736-749 (2017)); рак предстательной железы (Sahoo D и др. "Boolean analysis identifies CD38 as a biomarker of aggressive localized prostate cancer." *Oncotarget* 9, 6550-6561 (2018)); treg-инфильтрированные опухоли (Lavin Y и др. "Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses." *Cell* 169, 750-757.e15 (2017)); Опухоли, инфильтрированные MDSC (Karakasheva TA и др. "CD38+ M-MDSC expressing characterizes a subset of advanced colorectal cancer patients." *JCI Insight* 3, 1-8 (2018)); ВИЧ/СПИД (Bensch B и др. "Epigenomic-guided mass cytometry profiling reveals disease-specific features of exhausted resource epigenomic-guided mass cytometry profiling reveals disease-specific features of exhausted CD8 T cells." *Cell* 174, 1029-1045 (2018)); адоптивная Т-клеточная терапия (Chatterjee S и др. "CD38-NAD⁺ axis regulates immunotherapeutic anti-tumor T cell response." *Cell Metab.* 27, 85-100.e8 (2018)); рак поджелудочной железы (Zhang M и др. "Prognostic values of CD38⁺CD101⁺PD1⁺CD8⁺ T cells in pancreatic cancer." *Immunol. Invest.* 48, 466-479 (2019)); и множественная миелома (Chini EN и др. "The Pharmacology of CD38/NADase: An Emerging Target in Cancer and Diseases of Aging." *Trends Pharmacol. Sci.* 39, 424-436 (2018)).

Подводя итог, можно сказать, что CD38 является многофункциональным ферментом и сигнальным рецептором, который играет важную роль в прогрессировании рака, создании иммуносупрессивного ТМЕ, метаболической приспособленности Т-клеток и модуляции уровней НАД⁺ при старении и других физиологических состояниях. Ингибирование CD38 при различных болезненных состояниях, включая рост опухоли, уже продемонстрировало клинические перспективы, а разработка сильнодействующих и селективных низкомолекулярных ингибиторов создаст терапевтические возможности для других состояний, характеризующихся аномальной экспрессией или активностью CD38. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, помогут удовлетворить эти и другие потребности.

Краткое описание сущности изобретения

В данном изобретении предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где составные части определены в данном документе.

Данное изобретение также направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Данное изобретение также направлено на способ ингибирования функции CD38 путем приведения в контакт CD38 с соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

Данное изобретение также направлено на способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в один момент времени после введения различных количеств соединения примера 7.

Фиг. 1В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 7.

Фиг. 2А представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 7.

Фиг. 2В представляет собой график концентрации АДФР в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 7.

Фиг. 3А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке по-

сле дозирования различным количеством примера 115.

Фиг. 3В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 115.

Фиг. 4А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 191.

Фиг. 4В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 191.

Фиг. 5А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 195.

Фиг. 5В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 195.

Фиг. 6А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 189.

Фиг. 6В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 189.

Фиг. 7А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 193.

Фиг. 7В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 193.

Фиг. 8А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 182.

Фиг. 8В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 182.

Фиг. 9А представляет собой график среднего объема опухоли В16-F10 у мышей, дозированных примером 7.

Фиг. 9В представляет собой график среднего объема опухоли В16-F10 у мышей, дозированных примером 7 и анти-mPD-L1.

Фиг. 10 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью В16-F10, обрабатываемых анти-mPD-L1 (10 мг/кг), и обрабатываемых Примером 7 (300 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (10 мг/кг).

Фиг. 11А представляет собой график среднего объема опухоли МС-38 у мышей, дозированных примером 7.

Фиг. 11В представляет собой график среднего объема опухоли МС-38 у мышей, дозированных примером 7 и анти-mPD-L1.

Фиг. 12 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью МС-38, обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг).

Фиг. 13 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью МС-38, обрабатываемых анти-mPD-L1 (5 мг/кг), и обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (5 мг/кг).

Фиг. 14А представляет собой график среднего объема опухоли Cloudman S91 у мышей, дозированных примером 7.

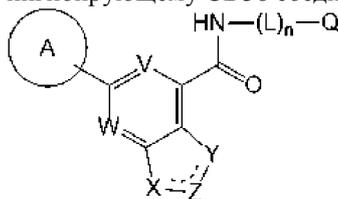
Фиг. 14В представляет собой график среднего объема опухоли Cloudman S91 у мышей, дозированных примером 7 и анти-mPD-L1.

Фиг. 15 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью Cloudman S91, обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг).

Фиг. 16 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью Cloudman S91, обрабатываемых анти-mPD-L1 (5 мг/кг), и обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (5 мг/кг).

Подробное описание сущности изобретения

Данное изобретение относится к ингибирующему CD38 соединению формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

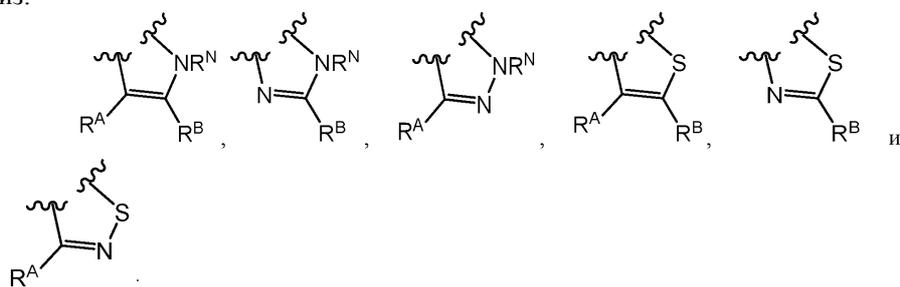
V представляет собой N;

W представляет собой N;

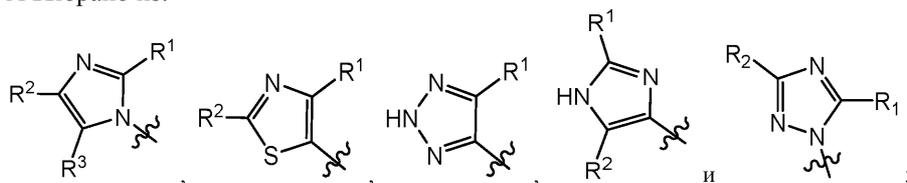
указанный фрагмент, представленный:



выбран из:



Кольцо А выбрано из:



R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^N независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^A и R^B независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

L представляет собой C_{1-4} алкиленовый линкер;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где указанный C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cu^1 , Su^1 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cu^1 , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

где Q не представляет собой H когда n равно 0;

каждый Cu^1 независимо выбран из группы, включающей C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил в R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cu^2 , Su^2 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$,

$C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый Su^2 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1,2,3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей OH, CN, amino, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^{e1} , R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

где термин "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

где термин "гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому кольцу или кольцевой системе, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

где один или более кольцообразующих атомов C или N любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой;

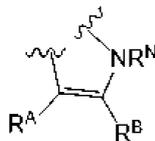
где один или более кольцообразующих атомов S любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

указанный фрагмент, представленный:



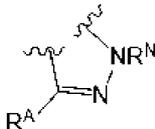
представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения: указанный фрагмент, представленный:



представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения R^A представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей

C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5-14-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5-14-членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси, $NR^{c1}R^{d1}$ и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный Cy^1 , галогеном, C_{1-6} алкилом или OR^{a1} , где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный Cy^1 , галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OR^{a1} , где указанный C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены C_{1-6} алкокси или $NR^{c1}R^{d1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy^1 , Cy^1-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{c1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой метиленовый линкер.

В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 0.

В некоторых вариантах реализации изобретения n равно 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения:

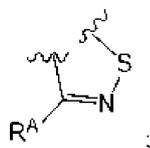
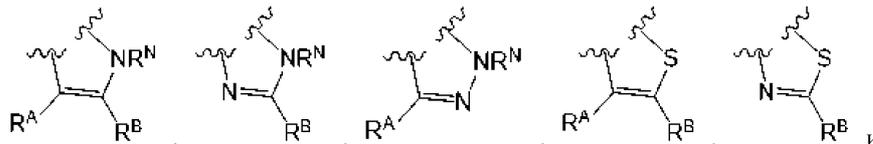
V представляет собой N;

W представляет собой N;

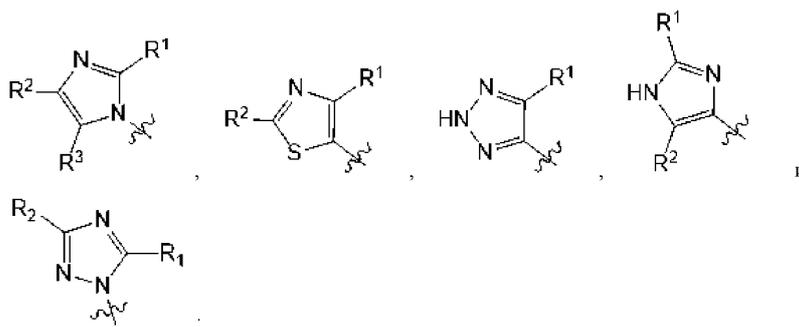
указанный фрагмент, представленный:



выбран из:



каждый N^N независимо выбран из N и C_{1-4} алкила; каждый R^A и R^B независимо выбран из H и C_{1-4} алкила; кольцо A выбрано из:



каждый R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

L представляет собой метилен;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Su^1 , Su^1-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

где Q не представляет собой H когда n равно 0;

каждый Su^1 независимо выбран из группы, включающей C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый R^1 , R^b1 , R^c1 , R^d1 , R^a2 , R^b2 , R^c2 и R^d2 независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил в R^a1 , R^b1 , R^c1 , R^d1 , R^a2 , R^b2 , R^c2 и R^d2 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Su^2 , Su^2-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^c1 и R^d1 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^c2 и R^d2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый Su^2 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^a3 , R^b3 , R^c3 и R^d3 независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил,

C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄алкил, и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄алкил, где каждый указанный C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₇циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил-C₁₋₄алкил, C₃₋₇циклоалкил-C₁₋₄алкил, 5-10-членный гетероарил-C₁₋₄алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей ОН, CN, амино, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкиламино, ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкил и C₁₋₆галогеналкокси;

каждый R^{e1}, R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C₁₋₄алкила и CN;

где один или более кольцообразующих атомов С или N любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой; и

где один или более кольцообразующих атомов S любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению выбрано из группы, включающей:

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7*H*-пурин-6-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-метил-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

5-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1*H*-пироло[4,3-*d*]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиазоло[4,5-*d*]пиримидин-7-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

(*S*)-2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

(*R*)-2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*r*,4*r*)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-4-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1*H*-Имидазол-1-ил)-*N*-((1*s*,4*s*)-4-(трифторметил)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1*H*-имидазол-1-ил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(тиазол-5-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)-7*H*-пурин-6-

карбоксамид;

N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2-метоксиэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-метоксициклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-циклогексил-2-(1H-Имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(1,1-Диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,3г)-3-(2-метоксиэтокси)циклобутил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,3г)-3-метоксициклобутил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-

d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-(метиламино)этокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(2-(Диметиламино)этокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-Циклобутил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(Циклогексилметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-Бензил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4-Хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(3-Хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(2-Хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-Циклопентил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-

карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-Циклогептил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-изопропил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-морфолиноэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и
 2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

29. Соединение по пп.1 или 2, выбранное из группы, включающей:

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(цианометокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-8-метил-7H-пурин-6-карбоксамид;

N-[4-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-2-имидазол-1-ил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-3-метилбутоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-3-метилбутоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3S)-3-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3R)-3-(2-метоксиэтоксид)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидроксипропоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидроксипропоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-2,3-диметилбутоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидрокси-2,3-диметилбутоксид)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(5-(2-(диметиламино)этоксипиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(4-цианофенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(3-фтор-4-(2-метоксиэтоксифенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)-1H-пирразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-((1r,4r)-4-(2-(2-(диметиламино)этоксипиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид);
N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(2-морфолиноэтоксипиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(трифторметил)циклогексил)-7Н-пурин-6-карбоксамид;
N-((1г,4г)-4-цианоциклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-7Н-пурин-6-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-5-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-морфолиноциклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(5-хлор-6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(трифторметил)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(1-фенилциклопропил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
N-(((1г,4г)-4-цианоциклогексил)метил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-

d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-фторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-морфолиноциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-((3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-((3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-1H-пирразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению выбрано из группы, включающей:

N-(6-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(изоиндолин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(4-цианофенокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метилсульфонил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(цианометокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2,2,2-трифторэтиламино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению выбрано из группы, включающей:

N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1r,3r)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 N-((1R,4r)-4-((R)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид; и
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению представляет собой 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению представляет собой N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по изобретению представляет собой 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой пригодной подкомбинации.

В различных местах данного описания заместители соединений по данному изобретению описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что данное изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C₁₋₆алкил", в частности, предполагает индивидуальное описание метила, этила, C₃алкила, C₄алкила, C₅алкила и C₆алкила.

В различных местах данного описания описаны различные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные кольца. Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к остальной части молекулы по любому члену кольца, если это разрешено валентностью. Например, термин "пиридинил", "пиридил" или "пиридиновое кольцо" может относиться к пиридин-2-ильному, пиридин-3-ильному или пиридин-4-ильному кольцу.

Термин "n-членный", где "n" представляет собой целое число, как правило, описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно "n". Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин представляет собой пример 10-членной

циклоалкильной группы.

Для соединений по данному изобретению, в которых переменная появляется более одного раза, каждая переменная может представлять собой другой фрагмент, независимо выбранный из группы, определяющей данную переменную. Например, если описана структура, имеющая две группы R, которые одновременно присутствуют в одном и том же соединении, две группы R могут представлять собой разные фрагменты, независимо выбранные из группы, определенной для R.

Как используется в данном документе, фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный.

Как используется в данном документе, термин "замещенный" означает, что атом водорода замещен неводородной группой. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью.

Как используется в данном документе, термин "C_{i-j}", где i и j представляют собой целые числа, используемый в сочетании с химической группой, обозначает диапазон числа атомов углерода в химической группе, где i-j определяет диапазон. Например, C₁₋₆алкил относится к алкильной группе, имеющей 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Как используется в данном документе, термин "алкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенную углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 7, от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, 2-метил-1-бутил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа представляет собой метил, этил или пропил.

Как используется в данном документе, термин "алкилен", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной линкерной группе.

Как используется в данном документе, "алкенил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных связей углерод-углерод. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, н-пропенил, изопропенил, н-бутенил, втор-бутенил и тому подобное.

Как используется в данном документе, "алкинил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных связей углерод-углерод. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

Как используется в данном документе, "гало" или "галоген", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, включает фтор, хлор, бром и йод. В некоторых вариантах реализации изобретения галоген представляет собой F или Cl.

Как используется в данном документе, термин "галогеналкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей вплоть до полной валентности заместители атомы галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации изобретения атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и тому подобное.

Как используется в данном документе, термин "алкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как используется в данном документе, "галогеналкокси", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -O-(галогеналкил). В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Пример галогеналкокси группы представляет собой -OCF₃.

Как используется в данном документе, "амино", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к NH₂.

Как используется в данном документе, термин "алкиламино", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил). В некоторых вариантах реализации изобретения алкиламино группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламино групп включают метиламино, этиламино, пропиламино (например, н-пропиламино и изопропиламино) и тому подобное.

Как используется в данном документе, термин "диалкиламино", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)₂. Примеры диалкиламино групп включают диметиламино, диэтиламино, дипропиламино (например, ди(н-пропил)амино и ди(изопропил)амино) и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая алкиль-

ная группа независимо имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

Как используется в данном документе, термин "циклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводороду, включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро кольца) кольцевые системы. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например, бензо производные циклопентана, циклогексена, циклогексана и тому подобное, или пиридо производные циклопентана или циклогексана. Кольцевые атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксогруппой. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. Термин "циклоалкил" также включает мостиковые циклоалкильные группы (например, неароматические циклические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере один мостиковый углерод, такие как адмантан-1-ил) и спироциклоалкильные группы (например, неароматические углеводородные фрагменты, содержащие по меньшей мере два кольца, конденсированные по одному атому углерода, такие как спиро[2,5]октан и тому подобное). В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, тетрагидронафталинил, октагидронафталинил, инданил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Как используется в данном документе, термин "циклоалкилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы циклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом (атомы) углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная часть имеет от 3 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная циклоалкильная часть представляет собой C_{3-7} моноциклическую циклоалкильную группу.

Как используется в данном документе, термин "гетероциклоалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых или алкиниленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный член кольца независимо выбранный из, азота, серы, кислорода и фосфора. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных, мостиковых или спиро кольца) кольцевые системы. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец (например, арильных или гетероарильных колец), конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидро-хиолин и тому подобное.

Когда гетероциклоалкильная группа включает конденсированное ароматическое кольцо, указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к основной структуре либо через ароматическое, либо через неароматическое кольцо. Гетероциклоалкильные группы также могут включать мостиковые гетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере один мостиковый атом, такой как азаадмантан-1-ил и тому подобное) и спирогетероциклоалкильные группы (например, гетероциклоалкильный фрагмент, содержащий по меньшей мере два кольца, конденсированных по одному атому, например [1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-N-ил] и тому подобное). В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 10 кольцевых атомов, от 4 до 10 кольцевых атомов или от около 3 до 8 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 2 до 20 атомов углерода, от 2 до 15 атомов углерода, от 2 до 10 атомов углерода или от около 2 до 8 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов или от 1 до 2 гетероатомов. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (кольцах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная гетероциклоалкильная

часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой кольцо морфолина, кольцо пирролидина, кольцо пиперазина, кольцо пиперидина, кольцо тетрагидропирана, кольцо тетрагидропиридина, кольцо азетидина или кольцо тетрагидрофурана.

Как используется в данном документе, термин "гетероциклоалкилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом (атомы) углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная часть имеет от 3 до 10 членов кольца, от 4 до 10 членов кольца или от 3 до 7 членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная часть является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная гетероциклоалкильная часть представляет собой C_{2-7} моноциклическую гетероциклоалкильную группу.

Как используется в данном документе, термин "арил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклической или полициклической (например, система с конденсированными кольцами) ароматической углеводородной группе, такой как, но не ограничиваясь этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют от 6 до 10 атомов углерода или 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил или нафтил.

Как используется в данном документе, термин "арилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы арил-алкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом (атомы) углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная часть представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения арилалкильная группа представляет собой бензил.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, система с конденсированными кольцами) ароматическому углеводородному фрагменту, содержащему один или более гетероатомов в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваясь ими, пиридил, пиримидинил, пирозинил, пиридазинил, триазинил, фурил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензотиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, пирролил, азолил, хинолинил, изохинолинил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил или тому подобное. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (кольцах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, N-оксидной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован при условии, что ароматическая природа кольца сохраняется. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет от 3 до 10 атомов углерода, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 5 атомов углерода, от 1 до 5 атомов углерода или от 5 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 4 до 12, от 4 до 8, от 9 до 10 или от 5 до 6 кольцевых атомов. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

Как используется в данном документе, термин "гетероарилалкил", используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы гетероарилалкил-. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная часть имеет от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или 1 атом (атомы) углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная алкильная часть представляет собой метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная часть представляет собой моноциклическую или бициклическую группу, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная часть имеет от 5 до 10 атомов углерода.

Соединения, описанные в данном документе, могут являться асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, являются включенными, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат несимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Методы о том, как получать оптически активные формы из оптически неактивных исходных материалов, известны в данной области техники, например, путем разделения рацемических смесей

или путем стереоселективного синтеза. Геометрические изомеры олефинов, C=N двойных связей и тому подобного могут также присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в данном изобретении. Цис и транс геометрические изомеры соединений по данному изобретению могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде разделенных изомерных форм.

Соединения по данному изобретению также могут иметь таутомерные формы. Таутомерные формы являются результатом замены одинарной связи на соседнюю двойную связь с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются изомерными состояниями протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и суммарный заряд. Примеры прототропных таутомеров включают кетон - енольные пары, пары амид-имидной кислоты, лактам - лактимные пары, енамин-иминовые пары и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или являться стерически заблокированными в одной форме путем соответствующего замещения. Таутомерные формы могут также включать метилтропные таутомеры, что является результатом замены одинарной связи на соседнюю двойную связь с сопутствующей миграцией метильной группы. Метилтропные таутомеры могут включать, например, 2-метил-2Н-пиразоло[3,4-с]пиридин и 1-метил-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин.

Соединения по данному изобретению также включают все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению включают, по меньшей мере, один атом дейтерия.

Термин "соединение", как используется в данном документе, означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, в форме гидратов и сольватов), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению или их соли являются по существу выделенными. "По существу выделенный" означает, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по данному изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, около 70%, по меньшей мере, около 80%, по меньшей мере, около 90%, по меньшей мере, около 95%, по меньшей мере, около 97%, или по меньшей мере, около 99% по массе соединения по данному изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются рутинными в данной области техники.

Фраза "фармацевтически приемлемый", как используется в данном документе, предназначена для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Данное описание также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Как используется в данном документе, "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. Списки подходящих солей можно найти в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, стр. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Синтез.

Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции для получения соединений по данному изобретению могут быть проведены в подходящих

растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть по существу неактивными по отношению к исходным веществам (реагентами), промежуточным продуктам или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, например, температурах, которые могут варьироваться от температуры замораживания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

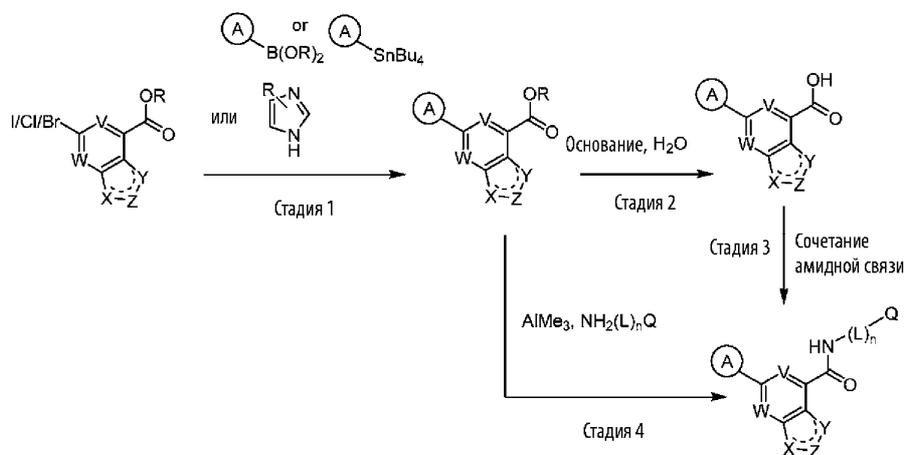
Получение соединений по данному изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость постановки защиты или снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, может быть легко установлена специалистом в данной области техники. Химия защитных групп представлена, например, в публикации Т.В. Greene, P.G.M. Wuts, и др., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3e Ed., Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк (1999), включенной в данное описание в полном объеме посредством ссылки.

Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ в видимом диапазоне), масс-спектрометрия или хроматография, такая как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", как используется в данном документе, понятны в данной области техники и в целом относятся к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равна температуре помещения, в котором проводится реакция, например, от около 20°C до около 30°C .

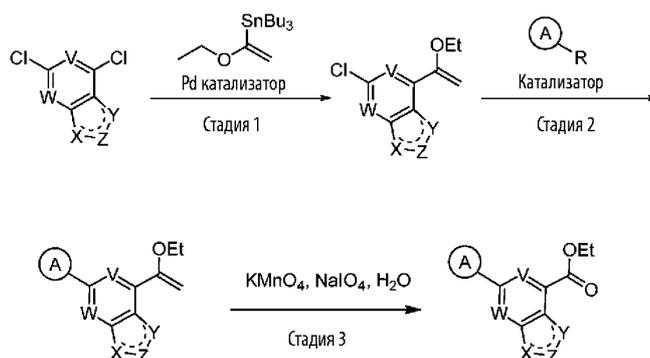
Соединения Формулы I могут быть получены в соответствии с многочисленными путями получения, известными в литературе. Примеры синтетических методов получения соединений по данному изобретению представлены на схемах ниже. Если не указано иное, все заместители являются такими, как определено в данном документе.

Схема 1



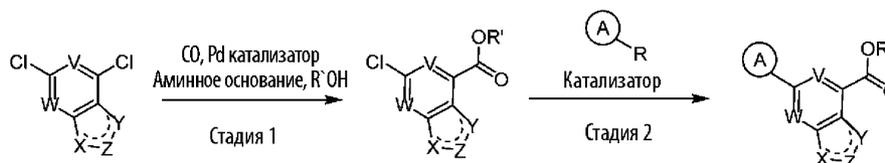
На схеме 1 показан синтез аналогов по общему пути, в котором используется хорошо описанная химия. Замещенные галогенароматические сложные эфиры могут быть связаны с 5-членным гетероароматическим кольцом несколькими различными способами, известными специалисту в данной области техники (стадия 1). Они включают сочетание ароматического трибутилстаннана в присутствии Pd катализатора, такого как Pd(PPh₃)₂Cl₂, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при повышенной температуре, сочетание бороновой кислоты или эфира бороновой кислоты в присутствии Pd/Cu катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂ и CuI, и основания, такого как карбонат натрия или фторид цезия, в растворителе, таком как ДМФА, и сочетание замещенного имидазола в присутствии Pd катализатора, такого как Pd₂dba₃, лиганда, такого как tBuXPhos, и основания, такого как K₃PO₄, в неполярном растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре. Полученные сложные эфиры можно гидролизовать основанием, таким как гидроксид натрия, в присутствии воды с получением карбоновых кислот (Стадия 2), которые затем можно превратить в желаемые аналоги амидов путем сочетания аминов NH₂(L)_nQ с использованием реагентов для амидного сочетания, таких как NATU, в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, в полярном растворителе, таком как ДМФА (стадия 3). В альтернативном варианте замещенные сложные эфиры продукта стадии 1 можно превратить непосредственно в желаемые амидные аналоги путем обработки аминами NH₂(L)_nQ в присутствии триметилалюминия в неполярном растворителе, таком как толуол (стадия 4).

Схема 2



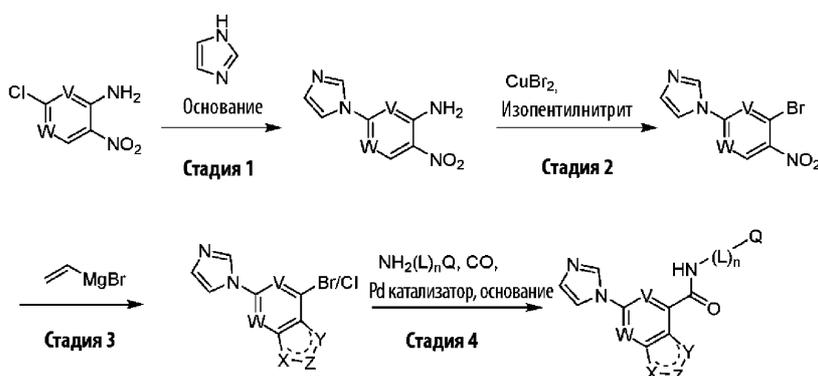
На схеме 2 показан синтез промежуточных замещенных ароматических сложных эфиров по пути, в котором используется хорошо описанная химия. Ароматические дихлориды, которые могут быть коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными специалисту в данной области техники, могут быть превращены в еноловые эфиры путем сочетания с трибутил(1-этоксивинил)станнаном в присутствии Pd катализатора, такого как Pd(PPh₃)Cl₂, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при повышенной температуре (стадия 1). Может быть введено 5-членное гетероароматическое соединение (стадия 2) с использованием условий сочетания, описанных на схеме 1, стадия 1. Обработка еноловых эфиров KMnO₄, NaIO₄ и водой в неполярном растворителе, таком как диоксан, при комнатной температуре дает замещенные сложные эфиры (стадия 3), которые затем можно превратить в амидные аналоги с использованием условий, описанных на схеме 1, стадии 2 и 3 или стадия 4.

Схема 3



На Схеме 3 показан альтернативный способ получения замещенных ароматических эфиров, которые можно получить из ароматических дихлоридов путем предварительной обработки монооксидом углерода в присутствии Pd катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, аминного основания, такого как триэтиламин, и спирта, например, метанола в полярном растворителе, таком как ДМФА при повышенной температуре (стадия 1). Затем полученные хлорэфиры можно сочетать с 5-членным гетероароматическим кольцом, используя условия сочетания, описанные в схеме 1, стадия 1.

Схема 4



На схеме 4 показан путь синтеза имидазолзамещенных амидных аналогов. Начиная с коммерчески доступного хлор-нитрогетероароматического амина, имидазольное кольцо может быть введено обработкой имидазолом в присутствии основания, такого как K₂CO₃, в полярном растворителе, таком как ДМФА, при повышенной температуре (стадия 1). Затем амин можно превратить в бромид обработкой CuBr₂ и изопентилнитритом в полярном растворителе, таком как ацетонитрил, при повышенной температуре (стадия 2). Реакция с винилмагний бромидом в апротонном растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре (стадия 3) с последующей обработкой амином в присутствии монооксида углерода, Pd катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂, аминного основания, такого как триэтиламин, в полярном растворителе, таком как ДМСО, при повышенной температуре (стадия 4) дает имидазолзамещенные амидные аналоги.

Способы.

Применения.

Соединения по данному изобретению могут ингибировать активность CD38. Например, соединения по данному изобретению можно применять для ингибирования активности или функции CD38 в клетке

или у индивидуума или пациента, который нуждается в ингибировании данного фермента, путем введения ингибирующего количества соединения по данному изобретению в клетку, индивидууму или пациенту. Как используется в данном документе, термин "в клетке" включает как внутри клеточной мембраны, так и на поверхности клеточной мембраны.

Соединения по данному изобретению, как ингибиторы CD38, могут повышать уровни НАД⁺. Соответственно, настоящее изобретение дополнительно направлено на способ повышения уровня НАД⁺ в образце или у пациента, включающий приведение контакт с образцом или введение пациенту соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, при этом повышенный уровень НАД⁺ соответствует уровню НАД⁺ до приведения в контакт или введения.

Соединения по данному изобретению подходят для лечения различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью CD38. Например, соединения по данному изобретению подходят для лечения рака. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные виды рака характеризуются аномальной экспрессией или активностью CD38, например, повышенной экспрессией или активностью по сравнению с нормальными клетками. В некоторых вариантах реализации изобретения виды рака, поддающиеся лечению в соответствии с данным изобретением, включают рак молочной железы, центральной нервной системы, эндометрия, почки, толстой кишки, легкого, пищевода, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, головы и шеи (верхний пищеварительный тракт), мочевыводящих путей, толстой кишки и другие.

Соединения по данному изобретению применимы при лечении опухолей с истощенными Т-клетками (например, см. Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, и др. "CD8 T Cell Exhaustion in Chronic Infection and Cancer: Opportunities for Interventions." *Annu Rev Med.* 2018; 69: 301-318. doi:10.1146/annurev-med-012017-043208) и опухолей, определяемых как горячие, изменяемые и холодные опухоли иммунной системы на основании оценки иммунной системы (например, см. Galon J, Bruni D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2019; 18(3): 197-218. doi:10.1038/s41573-018-0007-y).

В некоторых вариантах реализации изобретения раковые заболевания, поддающиеся лечению в соответствии с данным изобретением, включают злокачественные новообразования кроветворной системы, такие как лейкоз и лимфома. Примеры лимфом включают ходжкинскую или неходжкинскую лимфому, множественную миелому, В-клеточную лимфому (например, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДВККЛ)), хроническую лимфоцитарную лимфому (ХЛЛ), Т-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому и лимфому Беркетта. Примеры лейкозов включают острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ).

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой рак легких.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой меланому.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанный рак, поддающийся лечению введением соединений по изобретению, представляет собой рак толстой кишки.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают виды рака, поддающиеся лечению терапией иммунной контрольной точки, виды рака, устойчивые к терапии иммунной контрольной точки, аденозин-зависимые опухоли, опухоли, инфильтрованные Treg опухоли и инфильтрованные MDSC опухоли.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по данному изобретению, включают рак мочевого пузыря, рак кости, глиому, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак эндометрия, рак эпителия, рак пищевода, саркому Юинга, рак поджелудочной железы, рак желчного пузыря, рак желудка, опухоли желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи (рак верхних отделов пищеварительного тракта), рак кишечника, саркому Капоши, рак почки, рак гортани, рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома), рак легких (например, немелкоклеточный рак легкого, аденокарцинома), меланому, рак предстательной железы, рак прямой кишки, почечную светлоклеточную карциному, рак кожи, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы и рак матки.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак, поддающийся лечению введением соединений по данному изобретению, представляет собой множественную миелому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ), гепатоцеллюлярную карциному, рак мочевого пузыря, рак пищевода, рак головы и шеи (рак верхних отделов пищеварительного тракта), рак почки, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак матки и рак молочной железы.

Другие виды рака, поддающиеся лечению введением соединений по изобретению, включают виды рака, поддающиеся лечению терапией иммунной контрольной точки, виды рака, устойчивые к терапии иммунной контрольной точки, аденозин-зависимые опухоли, опухоли, инфильтрованные Treg опухоли и инфильтрованные MDSC опухоли.

Соединения по данному изобретению также можно применять для лечения следующих заболеваний или состояний: ВИЧ/СПИД, адоптивная Т-клеточная терапия, острое повреждение легких, острый рес-

пираторный дистресс-синдром (ОРДС), гиперфосфатемия, непереносимость алкоголя, волчанка, ревматоидный артрит атаксия-телеангиэктазия, нарушения сна, эпилепсия, непереносимость физической нагрузки, гипертония, гипоксическая легочная вазоконстрикция, болезнь Гансена, туберкулез, лейшманиоз, гипертрофия сердца, застойная сердечная недостаточность (ЗСН), мышечная дистрофия, инсульт, реперфузионное повреждение органов, идиопатический легочный фиброз, панкреатит муковисцидоз, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), синдром раздраженного кишечника (СРК), колит, подагра, ожирение, саркопеническое ожирение, метаболический синдром, терминальная стадия почечной недостаточности, дислипидемия, потеря слуха, болезнь печени, стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ/НАЖБП), болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, нейрокогнитивные расстройства, нейропатия зрительного нерва, постменопаузальный остеопороз, биполярное расстройство, шизофрения, болезнь Хантингтона, диабет, болезнь Хартнупа, гиперпигментация кожи, диабетическая нейропатия, радиационное воздействие, УФ-повреждение кожи, псориаз, заболевания пародонта, хронический лимфолейкоз, боковой амиелотрофический склероз, болезнь Паркинсона, наследственный амавроз Лебера, инсулинорезистентность и диабет I типа.

Ингибиторы CD38 по данному изобретению могут также иметь терапевтическое применение при связанных с CD38 расстройствах в таких областях заболеваний, как кардиология, вирусология, нейродегенерация, воспаление и боль, особенно там, где такие заболевания характеризуются сверхэкспрессией или повышенной активностью CD38.

Как используется в данном документе, термин "клетка" означает клетку, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка *ex vivo* может представлять собой часть образца ткани, отобранную у организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах реализации изобретения клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Как используется в данном документе, термин "приведение в контакт" относится к сведению вместе указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" CD38 или "приведение в контакт" клетки с соединением по данному изобретению включает введение соединения по данному изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему CD38, а также, например, введение соединения по данному изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий CD38.

Как используется в данном документе, термин "индивидуум" или "пациент", используемый взаимозаменяемо, относится к млекопитающим и, в частности, к человеку. Индивидуум или пациент могут нуждаться в лечении.

Как используется в данном документе, фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ожидается исследователем, ветеринаром, медицинским врачом или другим врачом.

Термин "лечить" или "лечение", как используется в данном документе, относится к 1) подавлению заболевания у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания (т. е. прекращает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики), или 2) облегчению заболевания у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания (т. е. устраняет патологию и/или симптоматику).

Как используется в данном документе, термин "предупреждение" или "профилактика" относится к предупреждению заболевания у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики данного заболевания. В некоторых вариантах реализации изобретение направлено на способ предупреждения заболевания у пациента путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированная терапия.

Можно применять один или более дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких как, например, химиотерапевтические и другие противораковые агенты, иммуностимуляторы, иммуносупрессоры, иммунотерапии, излучение, противоопухолевые и противовирусные вакцины, терапия, направленная на цитокины, (например, ИЛ-2, GM-CSF и др.) и/или ингибиторы киназ (тирозин или серин/треонин), эпигенетики или передачи сигналов в комбинации с соединениями по данному изобретению. Указанные агенты можно объединять с данными соединениями в единую дозированную форму, либо данные агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Пригодные агенты для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, таргетную терапию рака, иммунотерапию или лучевую терапию. Соединения по данному изобретению могут быть эффективными в комбинации с антигормональными агентами для лечения рака молочной железы и других опухолей. Пригодными примерами являются антиэстрогеновые агенты, включающие, но не ограничиваясь ими, тамоксифен и торемифен.

фен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь ими, летрозол, анастрозол и экземестан, ад-ренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегэстрол ацетат), а также антагонисты рецептора эстрогена (например, фулвестрант). Пригодные антигормональные агенты, применяемые для лечения рака простаты и других видов рака, также могут быть объединены с соединениями по данному изобретению. Они включают антиандрогены, включая, но не ограничиваясь этим, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), включающие лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы рецепторов андрогена (например, энзалутамид) и агенты, которые ингибируют продуцирование андрогена (например, абиратерон).

Пригодные агенты для применения в комбинации с соединениями по данному изобретению для лечения рака дополнительно включают агенты, которые нацелены на аденозиновую передачу сигналов, такие как A2aR и A2bR, ингибиторы и узлы пути образования аденозина, такие как ингибиторы CD39, CD73 и ENPP1, и агенты, которые нацелены на образование иммуносупрессивных аминокислот и их продуктов, такие как ингибиторы IDO и ингибиторы AHR.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными на некоторых опухолях в сочетании с ингибиторами FGFR. Они включают антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназ VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы VEGFR киназ и другие ингибиторы против ангиогенеза включают, но не ограничиваются ими, сунитиниб, сорafenиб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Пригодные химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (CytosarTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие противораковые агенты включают терапевтические средства на основе антител к костимулирующим молекулам или молекулам контрольной точки, таким как CTLA-4, PD-1, PD-L1 или 4-1BB, или антитела к цитокинам (ИЛ-10, TGF- β и др.). Примеры антител для иммунотерапии рака включают пембролизумаб, ипилимумаб, ниволумаб, атезолизумаб и дурвалумаб. Дополнительные противораковые агенты включают терапевтические средства, направленные на поверхностные молекулы гематологического рака, такие как офатумумаб, ритуксимаб и алемтузумаб.

Способы безопасного и эффективного введения большинства из данных химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. Так, например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в "Physicians' Desk Reference" (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Фармацевтические составы и дозированные формы.

При применении в качестве фармацевтических средств соединения по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Фармацевтическая композиция относится к комбинации соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может представлять собой пероральное, местное (включая офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочное (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеально или интраназально, трансдермально, эпидермально), глазное или парентеральное.

Данное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента одно или более соединений по данному изобретению, описанных выше в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемых носителей. При изготовлении композиций по данному изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториях, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

Указанные композиции можно составлять в виде единичной дозированной формы. Термин "единичная лекарственная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве единичной дозы для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определен-

ное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяет врач в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакция отдельного пациента, серьезность симптомов пациента и тому подобное.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции для рецептуры, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда эти предварительные композиции для рецептуры называются гомогенными, активный ингредиент, как правило, равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данную твердую предварительную рецептуру разделяют на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли согласно данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом смешаны для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутреннюю дозу и наружный дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первой. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту без изменений проходить в двенадцатиперстную кишку или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть применены различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению могут быть введены для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические средства.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные композиции вводят пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство можно прикрепить к лицевой маске, палатке или прерывистому дыхательному аппарату с положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях указанные композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния, которое лечат, а также от мнения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением.

Терапевтическая дозировка соединений по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от мнения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. указанного соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон

доз составляет от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Соединения по данному изобретению также можно составлять в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые включают любое фармацевтическое средство, такое как противовирусные средства, противораковые средства, вакцины, антитела, иммуностимулирующие средства, иммуносупрессоры, противовоспалительные средства и тому подобное.

Примеры

Данное изобретение будет более подробно описано с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предложены для пояснительных целей и не направлены на ограничение данного изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области техники легко распознают ряд не критических параметров, которые можно изменить или модифицировать с получением практически идентичных результатов. Было обнаружено, что соединения Примеров являются ингибиторами CD38 в соответствии с одним или более анализами, представленными в данном документе.

Оборудование: Спектры ^1H ЯМР записывали при 300 или 400 МГц с использованием спектрометра Bruker AVANCE 300 MHz/400 MHz. ЯМР-интерпретацию выполняли с использованием программного обеспечения Bruker Topspin для определения химического сдвига и мультиплетности. В случаях, когда наблюдались два соседних пика одинаковой или неодинаковой высоты, эти два пика могут быть помечены либо как мультиплет, либо как дублет. В случае дублета с помощью этого программного обеспечения можно вычислить константу взаимодействия. В любом данном примере один или более протонов могут не наблюдаться из-за перекрывания пиками воды и/или растворителя. Оборудование и условия ЖХ-МС следующие.

1. ЖХ (основные условия): Shimadzu LC-20AD, бинарный насос, диодно-матричный детектор. Колонка: Kinetex 2,6 мкм EVO C18 100A, 50*3,0 мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза: А: вода/5 ммоль/л NH_4HCO_3 , В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,2 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента, 2,9 мин.

Временная таблица:

Т (мин)	А(%)	В(%)
0,01	90	10
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	10

2. ЖХ (основные условия): Shimadzu LC-20ADXR, бинарный насос, детектор с диодной матрицей. Колонка: Poroshell HPL-C18 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза А: 0,04% гидроксид аммония. Подвижная фаза В: ацетонитрил. Скорость потока: 1,2 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента 3,0 мин.

Временная таблица:

Т(мин)	А(%)	В(%)
0,01	90	10
2,0	5	95
2,7	5	95
2,8	90	10

3. ЖХ (кислотные условия): Shimadzu LC-20AD, бинарный насос, диодно-матричный детектор. Колонка: Ascentis Express C18, 50*3,0 мм, 2,7 мкм. Подвижная фаза: А: вода/0,05% ТФА, В: ацетонитрил/0,05% ТФА. Скорость потока: 1,5 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента, 2,9 мин.

Временная таблица:

Т (мин)	А(%)	В(%)
0,01	90	5
2,10	5	95
2,70	5	95
2,90	90	5

4. ЖХ (кислотные условия): Shimadzu LC-30AD, бинарный насос, диодно-матричный детектор. Колонка: Ассисоге С18 50*2,1 мм, 2,6 мкм. Подвижная фаза А: вода/0,1% МК. Подвижная фаза В: ацетонитрил/0,1% МК. Скорость потока: 1,0 мл/мин при 40°C. Детектор: 254 нм, 220 нм. Время остановки градиента 3,0 мин.

Временная таблица:

Т(мин)	А(%)	В(%)
0,01	95	5
2,0	5	95
2,7	5	95
2,8	95	5

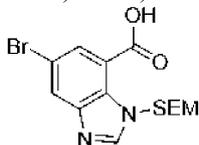
1. S:LCMS-2020, квадрупольный ЖХ/МС, источник ионов: ES-API, ТИС: 90~900 m/z, фрагментатор: 60, поток осушительного газа: 15 л/мин, поток распыляющего газа: 1,5 л/мин, температура газа сушики: 250°C, V_{cap}: 1100 В.

2. Пробоподготовка: пробы растворяли в АСН или метаноле при концентрации 1~10 мг/мл, затем фильтровали через фильтрующую мембрану 0,22 мкм. Объем введенной пробы: 1~10 мкл.

Определения: АСН (ацетонитрил); Ас₂О (уксусный ангидрид); АсОН (уксусная кислота); Вос (трет-бутоксикарбонил); Вос₂О (ди-трет-бутилдикарбонат); ВРО (бензоилпероксид); конц (концентрированный); CsF (фторид цезия); CuI (иодид меди); СН₃CN (ацетонитрил); CDCl₃ (дейтерированный хлороформ); CD₃OD (дейтерированный метанол); ДХМ (дихлорметан); ДЭА (диэтиламин); ДИПЭА или ДИЭА (N, N-диизопропилэтиламин); ДМФА (N, N-диметилформамид); ДМАР (4-диметиламинопиридин); ДМСО (диметилсульфоксид); ДМСО-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид); экв (эквивалент); dppf (бис(дифенилфосфино)ферроцен); EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид); экв (эквиваленты); этилацетат (EtOAc); EtOH (этанол); г (грамм); ч (час); (НАТУ (1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат); Нех (гексан); НОАс (уксусная кислота); НОВт (гидроксibenзотриазол); ¹Н ЯМР (протонный ядерный магнитный резонанс); НСl (соляная кислота); Гц (герц); ИПС (изопропиловый спирт); К₂СО₃ (карбонат калия); КОАс (ацетат калия); л (литр); ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); М (моль/л); MeOH (метанол); мг (миллиграммы); МГц (мегагерцы); мин (минуты); мл (миллилитры), ммоль (миллимоли); NaCl (хлорид натрия); NaN (гидрид натрия); n-BuOH (1-бутанол); NH₄Cl (хлорид аммония); NaN₃ (азид натрия); NBS (N-бромсукцинимид); NIS (N-йодсукцинимид); НМП (N-метил-2-пирролидон); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)); Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)-хлороформный аддукт); Pd(OH)₂/C (гидроксид палладия на угле); препаративная ВЭЖХ (препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография); мд (миллионная доля); КТ (комнатная температура); SEM (2-(триметилсилил)этоксиметил); SEMCl (2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид); ТЗР (ангидрид пропанфосфоновой кислоты); t-BuOH (трет-бутиловый спирт); t-BuOK (трет-бутоксид калия); трет-BuXPhos (2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил); ТЭА (триэтиламин); ТГФ (тетрагидрофуран); Ti(Oi-Pr)₄ (изопропоксид титана IV); TsCl (тозилхлорид); tR (время удерживания); ТФА (трифторуксусная кислота); ТСХ (тонкослойная хроматография); об/об (объем/объем); XPhos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил).

Синтез промежуточных соединений.

Int-A1: 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота



Стадия 1. Метил-6-бром-3Н-бензимидазол-4-карбоксилат.

К раствору метил 2,3-диамино-5-бромбензоата (500 мг, 2,0 ммоль, 1 экв.) в 1 М НСl (1,5 мл, 2,0 ммоль, 1 экв.) добавляли триметоксиметан (5 мл, 2,0 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного соединения (506 мг, 2,0 ммоль, выход 97%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 256,9.

Стадия 2. Метил 6-бром-3-(2-(триметилсилил)этоксиметил)бензимидазол-4-карбоксилат.

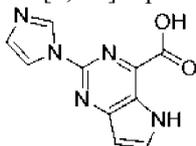
К раствору метил 6-бром-3Н-бензимидазол-4-карбоксилата (1,5 г, 5,89 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (15 мл) при 0°C в атмосфере N₂ медленно добавляли NaN (212 мг, 8,82 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли SEMCl (824 мг, 7,06 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали еще 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, от 20:1 до 2:1) с получением указанного соединения (800 мг, 2,1 ммоль, выход 35%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 385,1.

Стадия 3. 6-Бром-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоновая кислота.

К раствору метил 6-бром-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли раствор гидроксида лития (65 мг, 1,6 ммоль, 3 экв.) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Значение pH смеси доводили до 3-4 2 Н HCl и добавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (180 мг, 0,5 ммоль, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 373,1.

Int-A2. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота



Стадия 1. 2-Хлор-4-(1-этоксивинил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 2,4-дихлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (112 г, 597 ммоль, 1 экв.), трибутил(1-этоксипентил)станнана (226 г, 627 ммоль, 1,1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42 г, 60 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФА (900 мл) перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором KF. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc:петролейный эфир (1:5) с получением указанного соединения (105 г, выход 79%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 224,1, 226,1.

Стадия 2. 4-(1-Этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 2-хлор-4-(1-этоксипентил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (55,8 г, 249,3 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (84,9 г, 1,25 моль, 5,00 экв.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (38,7 г, 37,39 ммоль, 0,15 экв.), tBuXphos (26,5 г, 62,32 ммоль, 0,25 экв.) и K₃PO₄ (105,8 г, 498,53 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (1 л) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Полученный раствор гасили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc:петролейный эфир (1:1) с получением указанного соединения (54 г, выход 85%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 256,1.

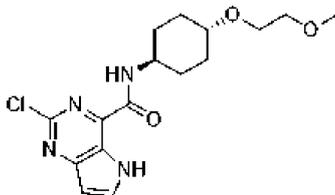
Стадия 3. Этил 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (54,0 г, 211,5 ммоль, 1,0 экв.), KMnO₄ (13,4 г, 84,61 ммоль, 0,40 экв.) и NaIO₄ (180,9 г, 846,13 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (1,1 л) и воде (1,1 л) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (41,0 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 258,1.

Стадия 4. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Раствор этил 2-(имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (39 г, 152 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (12,1 г, 303 ммоль, 2,00 экв.) в H₂O (350 мл) и EtOH (350 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Значение pH данного раствора доводили до 5 конц. HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества дополнительно очищали суспендированием в CH₃CN и фильтрованием с получением указанного соединения (30,0 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 230,1.

Int-A3. 2-Хлор-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1. Этил 2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор NaIO₄ (20,2 г, 94,44 ммоль, 4,0 экв.) в H₂O (80 мл) добавляли к раствору 2-хлор-4-(1-этоксипентил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (5,3 г, 23,47 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (100 мл). К этой смеси добавляли раствор KMnO₄ (1,48 г, 9,37 ммоль, 0,40 экв.) в H₂O (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 4×100 мл дихлорметана, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (5 г, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 226,03.

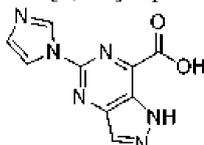
Стадия 2. 2-Хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Смесь этил 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (4,5 г, 19,94 ммоль, 1,0 экв), гидрата гидроксида лития (1,68 г, 40,04 ммоль, 2,0 экв) в ТГФ (30 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали для удаления ТГФ и значение pH доводили до 3 с помощью 2 М HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (2,3 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 198,00.

Стадия 3. 2-Хлор-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-хлор-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (2,3 г, 11,64 ммоль, 1,0 экв), DIPEA (4,49 г, 34,74 ммоль, 2,9 экв), NATU (5,30 г, 13,94 ммоль, 1,2 экв.) и Int B1 (2,40 г, 13,85 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали 3×100 мл дихлорметана. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из MeOH с получением указанного соединения (2,4 г, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 353,13.

Int-A4: 5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновая кислота



Стадия 1: метил 1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

Раствор метил 4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилата (100 г, 584,4 ммоль, 1 экв), K₂CO₃ (185,8 г, 1,34 ммоль, 2,3 экв) и 1-(хлорметил)-4-метокси-бензола (111,7 г, 713,0 ммоль, 1,2 экв) в ДМФА (1,10 л) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. После завершения реакцию гасили H₂O (1,5 л) и экстрагировали этилацетатом (3×1,2 л). Органические слои объединяли и промывали 3×300 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и затем упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетат/петролейный эфир (1:3) с получением указанного соединения (170,0 г, 99%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 292,15.

Стадия 2: 1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксамид.

Раствор метил 1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилата (170 г, 584,19 ммоль, 1,0 экв.) в NH₃/MeOH (7 моль/л, 800 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт суспендировали в H₂O, затем фильтровали и промывали с получением указанного соединения (149,0 г, 92,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 277,10.

Стадия 3: 4-амино-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид.

В атмосфере H₂ раствор 1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксамид (80 г, 289,8 ммоль, 1 экв.), Pd/C (20,0 г) в ДХМ (1,2 л) и EtOH (1,6 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (79,2 г, выход %) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 247,15.

Стадия 4: 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он.

К раствору 4-амино-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-карбоксамид (260 г, 1,06 моль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (5,0 л) при комнатной температуре медленно добавляли тиофосген (265,4 г, 2,32 моль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 4 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт суспендировали в петролейном эфире/EtOAc (2:1, 800 мл) и затем фильтровали и промывали с получением указанного соединения (257 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺: 291,10.

Стадия 5: 5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-он.

В атмосфере N₂ раствор 5-хлор-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (257 г, 886,2 ммоль, 1 экв.), имидазола (211 г, 3,1 моль, 3,5 экв), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (55 г, 53,14 ммоль, 0,06 экв.) и 2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (34 г, 80,1 ммоль, 0,09 экв.) в толуоле (4500 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После завершения твердые вещества собирали фильтрованием и суспендировали в 600 мл MeOH, а затем фильтровали и промывали с получением указанного соединения (200 г, 70%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 6: 7-хлор-5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин.

Раствор 5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7(6Н)-она (63 г, 195,4 ммоль, 1 экв), SOCl₂ (500 мл, 6,89 моль, 35,26 экв), ДМФА (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Полученный раствор разбавляли 1000 мл ДХМ и 200 мл H₂O. Значение pH раствора доводили до 8,0 насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Полученный раствор экстрагировали 3×500 мл ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (58,3 г, 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 341,20.

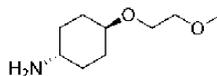
Стадия 7: 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбонитрил.

В атмосфере N_2 раствор 7-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (41,2 г, 120,90 ммоль, 1 экв), XantPhos (3,5 г, 6,04 ммоль, 0,05 экв), цианида цинка (14,9 г, 126,72 ммоль, 1,05 экв), ДМФА (350 мл) и Pd_2 (аллил) $_2Cl_2$ (2,2 г, 6,06 ммоль, 0,05 экв) перемешивали при 80°C в течение 2,0 ч. Полученный раствор разбавляли 500 мл H_2O . Твердые вещества отфильтровывали и остаток наносили на колонку с силикагелем с DCM/MeOH (97:3). Это приводило к указанному соединению (16,0 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8: 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновая кислота.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксибензил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбонитрила (16,0 г, 48,2 ммоль, 1 экв.) и HCl (37% мас./мас., 150 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем разбавляли 10 мл H_2O . Значение pH раствора доводили до 5,0 водным раствором NaOH (2,0 моль/л). Твердые вещества фильтровали и суспендировали с CH_3CN (25 мл) и фильтровали с получением указанного соединения (4,0 г, 36%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 231,00.

Int-B1: (1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексан-1-амин



Стадия 1. (1r,4r)-4-(Дибензиламино)циклогексан-1-ол.

Смесь (1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-ола (30,0 г, 260,5 ммоль, 1,0 экв.), бензилбромид (133 г, 777,6 ммоль, 3 экв.) и K_2CO_3 (72,0 г, 520,9 ммоль, 2 экв.) в ACN (300 мл) перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (65 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 296,2.

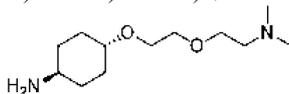
Стадия 2. (1r,4r)-N, N-Дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин.

Смесь (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (59 г, 199,7 ммоль, 1 экв.), 1-бром-2-метоксиэтана (82,6 г, 594,3 ммоль, 3 экв.) и t-BuOK (33,6 г, 299,2 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (1 л) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3x500 мл ДХМ. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc:петролейный эфир (5:95) с получением указанного соединения (48 г, 68%) в виде красного масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 354,2.

Стадия 3: (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин.

В атмосфере водорода смесь (1r,4r)-N, N-дибензил-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амина (60,0 г, 169,7 ммоль, 1 экв.) и $Pd(OH)_2$ на угле (10,0 г, 71,2 ммоль, 0,42 экв.) в EtOH (600 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (27 мг, 92%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 174,1.

Int-B2: (1r,4r)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексан-1-амин



Стадия 1: трет-бутил 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)ацетат

Раствор (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-ола (8,85 г, 30 ммоль, 1 экв), трет-бутил 2-бромацетата (11,69 г, 60 ммоль, 2 экв), t-BuOK (6,72 г, 60 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к полученному раствору добавляли трет-бутил 2-бромацетат (11,69 г, 60 ммоль, 2 экв) и t-BuOK (6,72 г, 60 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивали в течении 2 ч. Смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (120 млx3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием петролейный эфир/EtOAc (10:1) с получением указанного соединения (5,6 г, 46%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 410,30.

Стадия 2: 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этан-1-ол.

К раствору трет-бутил-2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)ацетата (4,10 г, 10 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1,14 г, 30 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученный раствор гасили добавлением воды (1,2 мл), 15% водного раствора NaOH (1,2 мл) и воды (3,6 мл) при 0°C. Полученный раствор разбавляли 30 мл ТГФ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали с получением 2,5 г указанного соединения в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 340,25.

Стадия 3: 2-(2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этокси)-N, N-диметилацетамид.

К раствору 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этан-1-ола (3,40 г, 10 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли 60% NaH (1,20 г, 30 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин и добавляли 2-бром-N, N-диметилацетамид (5 г, 30 ммоль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение еще 12 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстраги-

рвали EtOAc (120 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH, 10:1) с получением указанного соединения (3,4 г, 75%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 425,35.

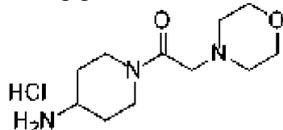
Стадия 4: (1r,4r)-N, N-дибензил-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексан-1-амин.

К раствору 2-(2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)этокси)-N, N-диметилацетамида (3,10 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (35 мл) добавляли LiAlH₄ (0,83 г, 22 ммоль, 3,00 экв). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакцию гасили добавлением воды (1 мл), 15% водного раствора NaOH (1 мл) и воды (3 мл) при 0°C. Полученный раствор разбавляли ТГФ (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением 2,5 г указанного соединения в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 411,30.

Стадия 5: (1r,4r)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексан-1-амин.

В атмосфере водорода смесь (1r,4r)-N, N-дибензил-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексан-1-амина (2,50 г, 6,1 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂/C (1,2 г) в EtOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием MeCN/H₂O с получением указанного соединения (0,4 г, 25%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 231,25.

Int-B3: 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он гидрохлорид



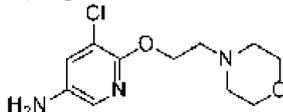
Стадия 1: трет-бутил (1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-4-ил)карбамат

Раствор трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата (1,68 г, 8,4 ммоль, 1,2 экв), 2-морфолиноуксусной кислоты (1,02 г, 7 ммоль, 1,00 экв), NATU (3,99 г, 10,5 ммоль, 1,5 экв) и ДИПЭА (3,62 г, 28 ммоль, 4 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт суспендировали в MeOH (10 мл) и затем фильтровали и промывали MeOH с получением указанного соединения (1 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 328,20.

Стадия 2: 1-(4-аминопиперидин-1-ил)-2-морфолиноэтан-1-он гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-4-ил)карбамата (0,95 г, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) в HCl/1,4-диоксане (4 моль/л, 30,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением 0,96 г указанного соединения в виде неочищенного белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 228,25.

Int-B4: 5-хлор-6-(2-морфолиноэтокси)пиперидин-3-амин



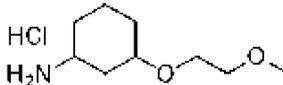
Стадия 1: 4-(2-((3-хлор-5-нитропиперидин-2-ил)окси)этил)морфолин.

К раствору 2-морфолиноэтан-1-ола (1,60 г, 12,20 ммоль, 1,23 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 60% NaH (0,80 г, 20,002 ммоль, 2,01 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 2,3-дихлор-5-нитропиперидин (1,92 г, 9,95 ммоль, 1,00 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили H₂O и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (4/5) с получением указанного соединения (0,99 г, 35%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 288,05.

Стадия 2: 5-хлор-6-(2-морфолиноэтокси)пиперидин-3-амин.

Раствор 4-(2-((3-хлор-5-нитропиперидин-2-ил)окси)этил)морфолина (0,90 г, 3,27 ммоль, 1,00 экв), цинка (1,35 г, 20,78 ммоль, 6,60 экв), и уксусной кислоты (2,08 г, 34,62 ммоль, 11,00 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 36 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN (1/3) с получением указанного соединения (132 мг, 16%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 258,15.

Int-B5: 3-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин гидрохлорид

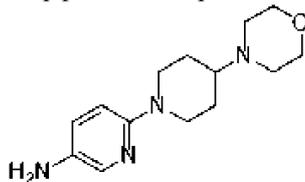


Стадия 1: трет-бутил(3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)карбамат.

К раствору трет-бутил (3-гидроксициклогексил)карбамата (2,50 г, 11,612 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (15 мл) при 0°C добавляли NaH (0,70 г, 17,418 ммоль, 1,5 экв., 60%). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. Добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (3,23 г, 23,224 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Реакцию гасили смесью вода/лед (15 мл). Полученный раствор экстрагировали ДХМ (80 мл×2). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (20:80) с получением указанного соединения (1,12 г, 18%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 274,00.

Стадия 2: 3-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)карбамата (740 мг, 2,71 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) в HCl/1,4-диоксане (5 мл, 4 моль/л) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали с получением указанного соединения (615 мг, 65,57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 174,00. Int-B6: 6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиперидин-3-амин



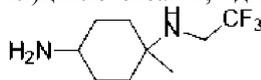
Стадия 1: 4-(1-(5-нитропиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)морфолин.

К раствору 4-(пиперидин-4-ил)морфолина (851 мг, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (1381 мг, 9,99 ммоль, 2,00 экв.) в ACN (15 мл) добавляли 2-фтор-5-нитропиперидин (710 мг, 5,00 ммоль, 1,00 экв) и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой (50 мл). Твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой с получением указанного соединения (1,15 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 293,15.

Стадия 2: 6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиперидин-3-амин

В атмосфере H_2 смесь 4-(1-(5-нитропиперидин-2-ил)пиперидин-4-ил)морфолина (1110 мг, 3,80 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (2020 мг, 18,99 ммоль, 5,00 экв.), ДХМ (5,00 мл) и EtOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (985 мг, 99%) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 263,20.

Int-B7: 1-метил-1Н-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин



Стадия 1: трет-бутил (4-(дибензиламино)-1-метилциклогексил)карбамат.

Раствор трет-бутил (4-амино-1-метилциклогексил)карбамата (630 мг, 2,76 ммоль, 1 экв.), K_2CO_3 (952 мг, 6,89 ммоль, 2,5 экв.) и (бромметил)бензола (1081 мг, 6,32 ммоль, 2,29 экв) в MeCN (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали и наносили на колонку силикагеля со смесью петролейный эфир:EtOAc (13:87) с получением указанного соединения (80 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 409,30.

Стадия 2: N1,N1-дибензил-4-метилциклогексан-1,4-диамин.

Раствор трет-бутил (4-(дибензиламино)-1-метилциклогексил)карбамата (3,3 г, 8,08 ммоль, 1 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (60 мл, 4 моль/л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (2,1 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 309,20.

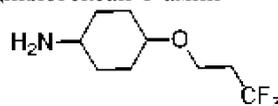
Стадия 3: N4,N4-дибензил-1-метил-N1-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин.

Раствор N1,N1-дибензил-4-метилциклогексан-1,4-диамина (1 г, 3,24 ммоль, 1 экв), 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (1,5 г, 6,46 ммоль, 2 экв) и K_2CO_3 (1,34 г, 9,73 ммоль, 3 экв) в ACN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали и наносили на колонку силикагеля со смесью этилацетат/петролейный эфир (20:80) с получением указанного соединения (850 мг, 67%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 391,20.

Стадия 4: 1-метил-N1-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин.

В атмосфере водорода смесь N4,N4-дибензил-1-метил-N1-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (820 мг, 2,1 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂/C (29,5 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.) в EtOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (365 мг, 82%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 211,10.

Int-B8: 4-(3,3,3-трифторпропокси)циклогексан-1-амин



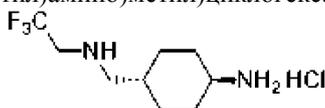
Стадия 1: 1-нитро-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензол.

К раствору 3,3,3-трифторпропан-1-ола (1348 мг, 11,82 ммоль, 3,3 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (60% мас./мас.) (170 мг, 7,09 ммоль, 2 экв) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем к раствору при 0°C добавляли 1-фтор-4-нитробензол (500 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля со смесью этилацетат/петролейный эфир (16:84) с получением указанного соединения (320 мг, 38%).

Стадия 2: 4-(3,3,3-трифторпропокси)циклогексан-1-амин.

Реактор высокого давления продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, раствор 1-нитро-4-(3,3,3-трифторпропокси)бензола (250 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.), изoproпанол (20 мл), и Rh/Al₂O₃ (1,1 г, 10,52 ммоль, 10 экв) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (183 мг, 82%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 212,30.

Int-B9: (1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексан-1-амингидрохлорид



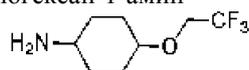
Стадия 1: трет-бутил((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)карбамат.

Раствор трет-бутил ((1r,4r)-4-формилциклогексил)карбамата (2 г, 8,79 ммоль, 1 экв), Ti(Oi-Pr)₄ (2,5 г, 8,79 ммоль, 1 экв), 2,2,2-трифторэтиламин гидрохлорида (1,43 г, 10,55 ммоль, 1,2 экв.) и HOAc (527 мг, 8,79 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (828 мг, 13,19 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного соединения (1 г, выход 37%) в виде сероватого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 311,10.

Стадия 2: (1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексан-1-амин.

Раствор трет-бутил ((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)карбамата (1 г, 3,22 ммоль, 1 экв.) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (20 мл, 548,53 ммоль, 204,3 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (505 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 211,05.

Int-B10: 4-(2,2,2-трифторэтокси)циклогексан-1-амин



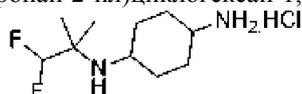
Стадия 1: 1-нитро-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензол.

К раствору 2,2,2-трифторэтан-1-ола (1,7 г, 0,017 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) порциями добавляли NaH (60% мас./мас.) (0,85 г, 0,035 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин к нему добавляли 1-фтор-4-нитробензол (2 г, 14,17 ммоль, 1 экв) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали соевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (1:9) с получением указанного соединения (1,2 г, 38%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 4-(2,2,2-трифторэтокси)циклогексан-1-амин.

В атмосфере водорода раствор 1-нитро-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (1,1 г, 4,97 ммоль, 1 экв.) и Rh/Al₂O₃ (0,39 г, 3,83 ммоль, 0,77 экв.) в i-PrOH (10 мл) перемешивали при 10 атм и 80°C в течение 3 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (450 мг, 46%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 198,10.

Int-B11: N1-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)циклогексан-1,4-диамингидрохлорид



Стадия 1: трет-бутил (4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)карбамат.

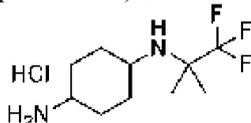
Раствор трет-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (938,2 мг, 4,4 ммоль, 1,2 экв), 1,1-дифтор-2-

метилпропан-2-амин (400 мг, 3,67 ммоль, 1 экв.), $Ti(Oi-Pr)_4$ (1250 мг, 4,4 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем к смеси добавляли $NH_3 \cdot BH_3$ (136,4 мг, 4,4 ммоль, 1,2 экв.) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакцию гасили добавлением 30 мл MeOH и затем упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием петролейный эфир/этилацетат (3:1) с получением указанного соединения (350 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 307,10.

Стадия 2: N¹-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)циклогексан-1,4-диамин гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)карбамата (300 мг, 0,98 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (6,0 мл, 4 моль/л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали с получением указанного соединения (329 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 207,10.

Int-B12: N¹-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)циклогексан-1,4-диамин гидрохлорид.



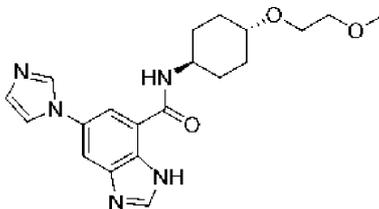
Стадия 1: трет-бутил (4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)карбамат.

Раствор 1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-амин (2,7 г, 21,241 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (5,44 г, 0,025 ммоль, 1,2 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (7,24 г, 0,025 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем добавляли $NH_3 \cdot BH_3$ (0,79 г, 0,025 ммоль, 1,20 экв.) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением 200 мл MeOH. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (1:4) с получением указанного соединения (1,7 г, выход 25%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 325.

Стадия 2: N¹-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)циклогексан-1,4-диамингидрохлорид.

Раствор трет-бутил (4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)карбамата (300 мг, 0,93 ммоль, 1 экв.) и ТФА (0,2 мл) в ДХМ (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (180 мг, выход 87%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 225,15.

Пример 1: 5-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид



Стадия 1. 6-Имидазол-1-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил) бензимидазол-4-карбоновая кислота.

Смесь метил 6-бром-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксилата (700 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.), имидазола (148 мг, 2,18 ммоль, 1,2 экв.), CS_2CO_3 (888 мг, 2,72 ммоль, 1,5 экв.) и CuI (35 мг, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) в НМП (10 мл) нагревали при 150°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (20 мл). Полученный осадок фильтровали. Фильтрат очищали обращенно-фазовой хроматографией (5% ACN/вода) с получением указанного соединения (200 мг, 0,56 ммоль, выход 31%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 359,2.

Стадия 2. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

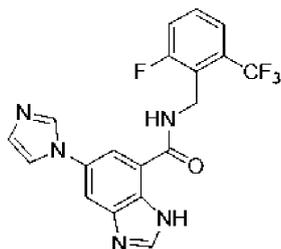
Смесь 6-имидазол-1-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.), Int-B1 (97 мг, 0,56 ммоль, 1 экв.), NATU (318 мг, 0,84 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (108 мг, 0,84 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После разбавления EtOAc (20 мл) органическую фазу промывали соляным раствором (5 мл×3). После упаривания смесь очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH, 20:1) с получением указанного соединения (75 мг, 0,15 ммоль, выход 26%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 514,4.

Стадия 3: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Смесь 6-имидазол-1-ил-N-[4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамид (75 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в ТФА (1 мл, 0,15 ммоль, 1 экв.) и ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После упаривания остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH, 20:1) с получением указанного соединения (35 мг, 0,09 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 384,1, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ: 13,23 (с, 1H), 9,83 (д, J=6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,90

(м, 1H), 3,55-3,53 (м, 2H), 3,45-3,43 (м, 2H), м, 3,63-3,55 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,11-1,92 (м, 4H), 1,58-1,43 (м, 4H).

Пример 2: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид



Стадия 1: 6-бром-N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамид.

К раствору Int-A1 (160 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере N₂ добавляли [2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метанамин (92 мг, 0,47 ммоль, 1,1 экв.), ДИПЭА (84 мг, 0,65 ммоль, 1,5 экв.) и НАТУ (197 мг, 0,52 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3), объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 3:1) с получением указанного соединения (180 мг, 0,33 ммоль, выход 76%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 548,1.

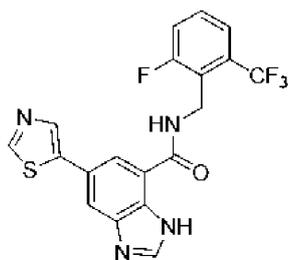
Стадия 2: N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-имидазол-1-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамид.

Следуя методике примера 1, стадия 1, с использованием 6-бром-N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамиды указанное соединение (20 мг, 0,038 ммоль, выход 11%) выделяли в виде твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 534,4.

Стадия 3: N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Следуя методике примера 1, стадия 3, с использованием N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-имидазол-1-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамиды указанное соединение (8 мг, 0,019 ммоль, выход 51%) получали в виде твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 404,0, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,3 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,98 (д, J=21,6 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 3H), 7,13 (м, 1H), 4,88 (м, 2H).

Пример 3: N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-тиазол-5-ил-3H-бензимидазол-4-карбоксамид



Стадия 1: N-[[2-Фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-тиазол-5-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамид.

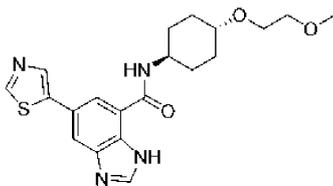
К раствору 6-бром-N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамиды, полученному в примере 1, стадия 1, (120 мг, 0,22 ммоль, 1 экв) в ДМФА (5 мл) добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (51 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв), CuI (8 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв) и K₂CO₃ (61 мг, 0,44 ммоль, 2 экв.). Добавляли трибутил(тиазол-5-ил)станнан (99 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.) и смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH, 30:1) с получением указанного соединения (50 мг, 0,09 ммоль, выход 41%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 551,2.

Стадия 2: N-[[2-Фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-тиазол-5-ил-3H-бензимидазол-4-карбоксамид.

Следуя методике примера 1, стадия 3, с использованием N-[[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метил]-6-тиазол-5-ил-3-(2-триметилсилилэтоксиметил)бензимидазол-4-карбоксамиды указанное соединение (30 мг, 0,069 ммоль, выход 76%) получали в виде твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 421,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,1 (с, 1H), 10,1 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,08 (д, J=28,0 Гц, 2H), 7,67-7,63 (м, 3H), 4,88 (с, 2H).

Пример 4: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-

карбоксамид



Стадия 1. 5-Бром-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

К раствору Int-A1 (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), HOBT (44 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.), EDC (50 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли Int-B1 (51 мг, 0,30 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 1:1) с получением указанного соединения (50 мг, 0,095 ммоль, выход 35%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 528,2.

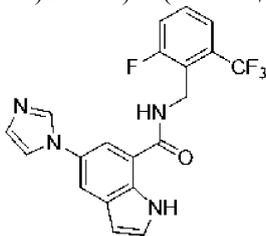
Стадия 2: N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Следуя методике примера 3, стадия 1, с использованием 5-бром-N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамиды указанное соединение получали в виде масла (25 мг, 0,047 ммоль, выход 50%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 531,3.

Стадия 3: N-((1R,4R)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Следуя методике примера 1, стадия 3, с использованием N-((1R,4R)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамиды указанное в заголовке соединения выделяли в виде желтого твердого вещества (10 мг, 0,025 ммоль, выход 53%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 401,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 9,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,53-3,56 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 2H), 3,29-3,35 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 1,98-2,02 (м, 4H), 1,29-1,44 (м, 4H).

Пример 5. N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил 5-йодиндолин-7-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-йодпирролидин-2,5-диона (21,2 г, 94,3 ммоль, 3 экв.) в ACN (100 мл) при -20°C порциями добавляли метил индолин-7-карбоксилат (5570 мг, 31,4 ммоль, 1 экв.). После гашения насыщенным раствором Na₂S₂O₃ (20 мл) водную фазу экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 20:1 об/об) с получением указанного соединения (1500 мг, 4,95 ммоль, выход 16%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 304,0.

Стадия 2. Метил 5-йод-1H-индол-7-карбоксилат.

К раствору метил 5-йодиндолин-7-карбоксилата (910 мг, 3 ммоль, 1 экв.) в толуоле (16 мл) добавляли MnO₂ (1357 мг, 15,61 ммоль, 5,2 экв.). Смесь перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc, 30:1 об/об) с получением указанного соединения (540 мг, 1,79 ммоль, выход 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 301,9.

Стадия 3. 5-Йод-1H-индол-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 5-йод-1H-индол-7-карбоксилата (540 мг, 1,79 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли NaOH (4,3 мл, 12,9 ммоль, 7,2 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали и подкисляли 1 М раствором HCl. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (467 мг, 1,63 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 285,9.

Стадия 4. N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-йод-1H-индол-7-карбоксамид.

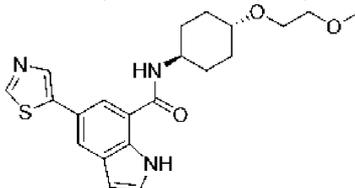
Раствор 5-йод-1H-индол-7-карбоновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), [2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метанамина (81 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (120 мг, 0,91 ммоль, 2,6 экв.) и NATU (160 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3:1 об/об) с получением указанного соединения (150 мг, 0,33 ммоль, выход 93%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 463,0.

Стадия 5. N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-7-карбоксамид.

Раствор N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-йод-1H-индол-7-карбоксамид (150 мг, 0,32 ммоль, 1 экв.), имидазола (66 мг, 0,97 ммоль, 3 экв.), CuI (13 мг, 0,06 ммоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (144 мг, 0,97 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (петролейный эфир:EtOAc, 3:1 об/об) с получением указанного соединения (4,4 мг, 0,01 ммоль, выход 3%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 403,0; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,28 (уш с, 1H), 8,09-8,06 (м, 1H), 9,09 (уш с, 1H), 7,85-7,72 (м, 3H), 7,63-7,45 (м, 5H), 6,71 (д, J=2,8, 1H), 4,86 (с, 2H).

Пример 6: N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



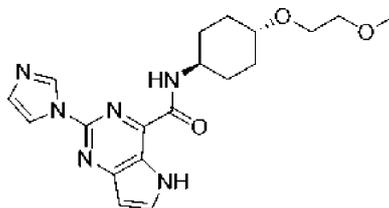
Стадия 1. 5-Йод-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамид.

Раствор 5-йод-1H-индол-7-карбоновой кислоты, полученной в примере 5, стадия 2 (844 мг, 2,94 ммоль, 1 экв.), Int-B1 (611 мг, 3,53 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (1,33 мл, 7,64 ммоль, 2,6 экв.), NATU (1,34 г, 3,53 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир:EtOAc, 3:1 об/об) с получением указанного соединения (740 мг, 1,67 ммоль, выход 56%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 443,2.

Стадия 2. N-((1r,4r)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид.

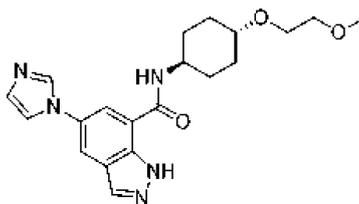
К смеси 5-йод-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамид (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.), $PdCl_2(dppf)_2$ (18,4 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), CuI (4,3 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.) и K_2CO_3 (31,2 мг, 0,23 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли трибутил(тиазол-5-ил)станнан (63 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали и разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФА в MeOH/ H_2O) с получением указанного соединения (2,3 мг, 0,006 ммоль, выход 5,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 400,1; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11,23 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 2H), 3,44-3,42 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 4H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,95-1,93 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H), 1,33-1,26 (м, 2H).

Пример 7: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Раствор Int-A2 (23 г, 100 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (19,1 г, 110 ммоль, 1,1 экв.), NATU (57,2 г, 150 ммоль, 1,5 экв.) и ДИПЭА (32,4 г, 250 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФА (500 мл) перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием ACN/H_2O с получением указанного соединения (24,8 г, 64 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 385,15; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,08 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,96-8,89 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,03 (т, J=4,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,47-3,42 (м, 2H), 3,33-3,30 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,91-1,83 (м, 2H), 1,71-1,55 (м, 2H), 1,45-1,21 (м, 2H).

Пример 8: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индазол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил 2-амино-5-йод-3-метилбензоат.

К раствору метил 2-амино-3-метилбензоата (1 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (50 мл) добавляли NIS (2,7 г, 12,0 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc в петролейном эфире (0-30%) с получением указанного соединения (1,2 г, выход 68,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 292,10.

Стадия 2. Метил 5-йод-1H-индазол-7-карбоксилат.

К раствору метил 2-амино-5-йод-3-метилбензоата (1 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (40 мл) добавляли As_2O (807 мг, 7,9 ммоль, 2,3 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем последовательно добавляли трет-бутилнитрит (744 мг, 7,22 ммоль, 2,1 экв.) и KOAc (100 мг, 1,019 ммоль, 0,30 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием ДХМ в петролейном эфире (0-30%) с получением указанного соединения (0,8 г, выход 77,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 303,00.

Стадия 3. 5-Йодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 5-йод-1H-индазол-7-карбоксилата (600 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) последовательно добавляли NaH (79,4 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв., 60%) и SEMCl (331,2 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . После упаривания неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc в петролейном эфире (0-100%) с получением указанного соединения (300 мг, выход 36,1%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 419,02.

Стадия 4. 5-Йод-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоксамид.

Смесь 5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоновой кислоты, (280 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (231,9 мг, 1,34 ммоль, 2,0 экв.), NATU (509,0 мг, 1,34 ммоль, 2,0 экв.) и ДИПЭА (259,5 мг, 2,01 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием MeOH в ДХМ (0-10%) с получением указанного соединения (160 мг, выход 41,7%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 574,15.

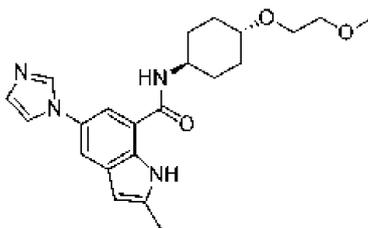
Стадия 5: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоксамид.

В атмосфере азота смесь 5-йод-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоксамид (140 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), CS_2CO_3 (159,1 мг, 0,49 ммоль, 2,0 экв.), 1,10-фенантролина (132 мг, 0,73 ммоль, 3,0 экв.) и 1H-имидазола (99,7 мг, 1,47 ммоль, 6,0 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием MeOH в ДХМ (0-10%) с получением указанного соединения (40 мг, выход 31,9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 514,30.

Стадия 6: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индазол-7-карбоксамид.

К раствору 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-7-карбоксамид (35 мг, 0,068 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФА (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь доводили до pH 8-9 с помощью 7 M аммиака в метаноле. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием MeOH в ДХМ (0-10%) с получением указанного соединения (15,3 мг, выход 57,4%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 384,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,26 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,24 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,77 (т, J=1,3 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,1 Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 1H), 3,56 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2H), 3,44 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,07 (д, J=12,1 Гц, 2H), 1,97 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,43 (к, J=11,8 Гц, 2H), 1,28 (к, J=11,2, 10,7 Гц, 2H).

Пример 9: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1. 1-(3-Бром-4-нитрофенил)-1H-имидазол.

Раствор 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (1000 мг, 4,55 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (340 мг, 5,00 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (949 мг, 6,82 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакцию гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (3:2) с получением указанного соединения (990 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 268,00.

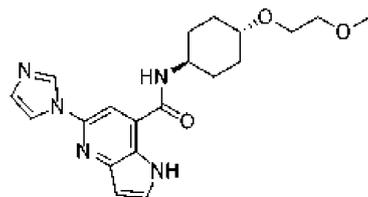
Стадия 2. 7-Бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-индол.

В атмосфере азота к раствору 1-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазола (500 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при -40°C добавляли 0,5 М проп-1-ен-2-илмагнийбромид (15 мл, 7,46 ммоль, 4,0 экв). Полученный раствор перемешивали при -40°C в течение еще 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc, и органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. После упаривания остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1:4) с получением указанного соединения (220 мг, 42,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 276,05.

Стадия 3. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-1H-индол-7-карбоксамид.

Раствор 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-индола (200 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (502 мг, 2,9 ммоль, 4,0 экв), ТЭА (146,6 мг, 1,45 ммоль, 2,0 экв) и $Pd(dppf)Cl_2$ (53 мг, 0,072 ммоль, 0,1 экв) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере CO (2 атм). Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт (80 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием ACN/H_2O с получением указанного соединения (20 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 397,20. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (с, 1H), 8,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,75 (д, J=10,7 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,87 (дд, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 3,58-3,53 (м, 2H), 3,46-3,41 (м, 2H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,06 (д, J=12,2 Гц, 2H), 1,95 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,42 (к, J=11,8 Гц, 2H), 1,26 (к, J=11,8 Гц, 2H).

Пример 10: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1. 2-(1H-Имидазол-1-ил)-5-нитропиридин-4-амин.

Раствор 2-хлор-5-нитропиридин-4-амина (2,5 г, 14,4 ммоль, 1 экв.), 1H-имидазола (1,96 г, 28,81 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (3,98 г, 28,81 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Полученный раствор гасили водой и твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (3 г) в виде желтого неочищенного твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 206,18 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 4-Бром-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитропиридин.

К раствору 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитропиридин-4-амина (3 г, 14,62 ммоль, 1 экв.) и $CuBr_2$ (4,9 г, 21,93 ммоль, 1,5 экв.) в CH_3CN (10 мл) добавляли изопентилнитрит (2,57 г, 21,93 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали и неочищенный продукт очищали $C18$ обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN с получением указанного соединения (1,6 г, 40,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 269,06 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 7-Бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин.

В атмосфере азота к раствору 4-бром-2-(1H-имидазол-1-ил)-5-нитропиридина (1,6 г, 5,95 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли 1 М винилмагнийбромид (23,8 мл, 23,79 ммоль, 4,0 экв.) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . После упаривания неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элю-

ированием EtOAc/петролейный эфир (45/55) с получением указанного соединения (180 мг, 11,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 263,10 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат.

В атмосфере монооксида углерода раствор 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (180 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (100,1 мг, 0,14 ммоль, 0,2 экв) и ТЭА (276,9 мг, 2,74 ммоль, 4,0 экв) в MeOH (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (50 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 243,24 [M+H]⁺.

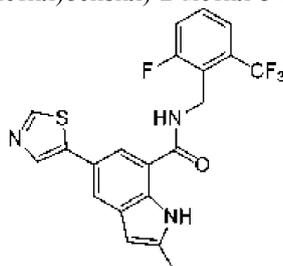
Стадия 5. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (30 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/H₂O (1 мл/0,2 мл) добавляли NaOH (9,9 мг, 0,25 ммоль, 2,0 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (10 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 229,21 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (15 мг, 0,066 ммоль, 1 экв.), Int-B1 (11,4 мг, 0,066 ммоль, 1 экв.), HATU (25 мг, 0,066 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (17 мг, 0,13 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (5 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 384,25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8,52 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J= 1,2 Гц, 1H), 6,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,46-3,38 (м, 4H), 2,21-2,08 (м, 4H), 1,59-1,34 (м, 4H).

Пример 11: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил 5-бром-2-метил-1H-индол-7-карбоксилат.

В атмосфере азота к раствору метил 5-бром-2-нитробензоата (1 г, 3,85 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли проп-1-ен-2-илмагнийбромид (2,23 г, 15,38 ммоль, 4,0 экв.) и полученный раствор перемешивали при -50°C в течение 2 ч. Раствор гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (160 мг, выход 15,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 268,00 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил 2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксилат.

В атмосфере азота к раствору метил 5-бром-2-метил-1H-индол-7-карбоксилата (70 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (76 мг, 0,10 ммоль, 0,4 экв), CuI (15 мг, 0,078 ммоль, 0,3 экв) и Na₂CO₃ (55 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв) в ДМФА (4 мл) добавляли в 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол (110 мг, 0,52 ммоль, 2,0 экв.). Раствор перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Раствор гасили H₂O. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (30 мг, выход 42%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 273,32 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-Метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоновая кислота.

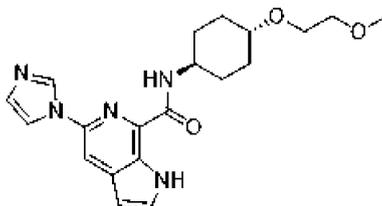
К раствору метил 2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксилата (30 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в ТГФ/H₂O (2 мл/0,4 мл) добавляли NaOH (9 мг, 0,22 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Значение pH доводили до 4 2 M HCl. Твердые вещества отфильтровывали с получением указанного соединения (22 мг, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 259,30 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид.

Раствор 2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (22 мг, 0,085 ммоль, 1 экв.), (2-

фтор-6-(трифторметил)фенил)метанамина (19,7 мг, 0,10 ммоль, 2,0 экв.), НАТУ (32,4 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (22,0 мг, 0,17 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Полученный раствор гасили H₂O и экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (11,8 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 434,00 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (с, 1H), 8,89 (д, J=0,8 Гц, 2H), 8,11 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,69-7,54 (м, 3H), 7,50 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,87 (м, 2H), 2,51 (с, 3H).

Пример 12: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоксамид



Стадия 1. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-3-нитропиридин-2-амин.

Раствор 6-хлор-3-нитропиридин-2-амина (10,0 г, 57,8 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (16,0 г, 115,6 ммоль, 2,0 экв.) и 1H-имидазола (11,3 г, 173,4 ммоль, 3,0 экв.) в НМП (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 1000 мл воды, твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (12 г) в виде светло-коричневого неочищенного твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 206,18 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитропиридин.

К раствору 6-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитропиридин-2-амина (8 г, 39,0 ммоль, 1,0 экв.) и CuBr₂ (13,1 г, 58,5 ммоль, 1,5 экв.) в CH₃CN (100 мл) добавляли изопентилнитрит (6,8 г, 58,5 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Полученный раствор гасили водой и твердые вещества собирали фильтрованием. Неочищенный продукт дополнительно очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (2,4 г, 13,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 269,06 [M+H]⁺.

Стадия 3. 7-Бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин.

В атмосфере азота к раствору 2-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитропиридина (1,2 г, 4,46 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) при -60°C добавляли в бром(этил)магний (15,6 мл, 15,60 ммоль, 3,5 экв.) и полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали 1×100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (80 мг, 6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 263,10 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоксилат.

В атмосфере монооксида углерода раствор 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин (170 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (192 мг, 1,9 ммоль, 2,9 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (46 мг, 0,063 ммоль, 0,10 экв.) в CH₃OH (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (60 мг, 38%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 243,24 [M+H]⁺.

Стадия 5. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоновая кислота.

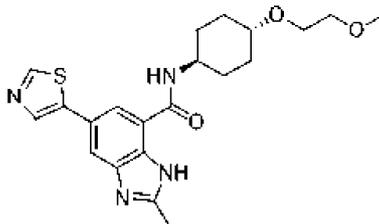
К раствору метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоксилата (60 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/H₂O (5,0 мл/1 мл) добавляли NaOH (29,7 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Полученный раствор разбавляли 3 мл воды. Значение pH данного раствора довели до 4 с помощью HCl (1 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (34 мг, 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 229,21 [M+H]⁺.

Стадия 6. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пирин-7-карбоновой кислоты (35 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (32 мг, 0,18 ммоль, 1,2 экв.), НАТУ (58 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (39,6 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (13 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 384,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-

d_4) δ 8,71 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,71 (дд, $J=3,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=3,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,74-3,62 (м, 2H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,44-3,36 (м, 4H), 2,27-1,94 (м, 4H), 1,73-1,54 (м, 2H), 1,52-1,26 (м, 2H).

Пример 13: N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил 2-амино-5-йод-3-нитробензоат.

Раствор метил 2-амино-3-нитробензоата (4,0 г, 20,39 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (6,88 г, 30,59 ммоль, 1,5 экв.) в AcOH (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сульфита натрия. Значение pH данного раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (6 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 323 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил 2,3-диамино-5-йодбензоат.

Раствор метил-2-амино-5-йод-3-нитробензоата (6,0 г, 18,63 ммоль, 1,0 экв.), Fe (1,6 г, 27,95 ммоль, 1,50 экв.) и H₂O (50 мл) в EtOH (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 25 мин. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали и неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (4,2 г, 77%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 293,0 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил 5-йод-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат.

Раствор метил 2,3-диамино-5-йодбензоата (4,2 г, 14,38 ммоль, 1,0 экв.), 1,1,1-триэтоксэтана (7,0 г, 43,14 ммоль, 3,0 экв.) и H₂SO₄ (139,6 мг, 1,44 ммоль, 0,10 экв.) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир. Неочищенный продукт дополнительно очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (2,23 г, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 317,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор метил 5-йод-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (300,0 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (321 мг, 1,52 ммоль, 1,6 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (69 мг, 0,095 ммоль, 0,10 экв.), CuI (18,1 мг, 0,095 ммоль, 0,10 экв.) и CsF (288,3 мг, 1,90 ммоль, 2,0 экв.) в DMFA (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Остаток очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (128 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 274,2 [M+H]⁺.

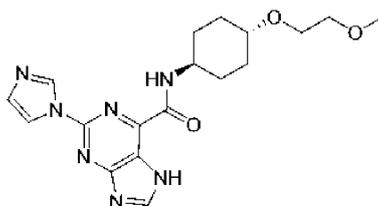
Стадия 5. 2-Метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

Раствор метил 2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (128 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.), NaOH (94 мг, 2,34 ммоль, 5,0 экв.) и H₂O (1,5 мл) в MeOH (4,5 мл) перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Значение pH данного раствора доводили до 6 1 M водным раствором HCl. После упаривания неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием дихлорметан/метанол с получением указанного соединения (110 мг, 90,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 260,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. N-((1г,4г)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Раствор 2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновой кислоты (105 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (84 мг, 0,47 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (157 мг, 1,22 ммоль, 3,0 экв.) и NATU (231 мг, 0,61 ммоль, 1,5 экв.) в DMFA (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакцию гасили добавлением 0,1 мл этаноламина. Неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (80 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 415,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 12,69 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,08 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,59-3,51 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,01 (д, $J=9,0$ Гц, 4H), 1,47-1,27 (м, 4H).

Пример 14: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7H-пурин-6-карбоксамид



Стадия 1. 2-Хлор-6-(1-этоксивинил)-7Н-пурин.

В атмосфере азота раствор 2,6-дихлор-7Н-пурина (3,78 г, 20,00 ммоль, 1,0 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (8,67 г, 24,00 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,4 г, 2,00 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором KF. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали (ДХМ:MeOH 10:1) с получением указанного соединения (3 г, выход 67%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 225,1.

Стадия 2. Этил 2-хлор-7Н-пурин-6-карбоксилат.

Раствор 2-хлор-6-(1-этоксивинил)-7Н-пурина (2,24 г, 9,97 ммоль, 1,0 экв.), KMnO₄ (315 мг, 1,99 ммоль, 0,20 экв.), NaIO₄ (10,7 г, 49,86 ммоль, 5,0 экв.) и H₂O (40 мл) в диоксане (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (1 г, выход 44%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 227,1.

Стадия 3. Этил 2-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксилат.

Раствор этил 2-хлор-7Н-пурин-6-карбоксилата (460 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.), [2-(хлорметокси)этил]триметилсилана (406 мг, 2,44 ммоль, 1,20 экв.) и NaN (60%, 160 мг, 4,06 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием петролейный эфир/EtOAc (1/1) с получением указанного соединения (400 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 357,1.

Стадия 4. Этил 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил 2-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.), 1Н-имидазола (191 мг, 2,80 ммоль, 5,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (77 мг, 0,084 ммоль, 0,15 экв.), tBuXphos (60 мг, 0,14 ммоль, 0,25 экв.) и K₃PO₄ (238 мг, 1,12 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (6 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH 10:1) с получением указанного соединения (210 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 389,20.

Стадия 5. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоновая кислота.

Раствор этил 2-(7Н-имидазол-1-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксилата (210 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (65 мг, 1,62 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Значение pH данного раствора доводили до 5 1 M HCl. Полученный раствор экстрагировали n-BuOH. Органические слои упаривали с получением неочищенного указанного соединения (160 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 361,15.

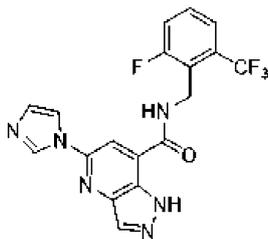
Стадия 6. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксамид.

Раствор 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоновой кислоты (120 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (69 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.), NATU (165 мг, 0,43 ммоль, 1,3 экв.) и ДИПЭА (86 мг, 0,67 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (130 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 516,30.

Стадия 7. 2-(1Н-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7Н-пурин-6-карбоксамид.

Раствор 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пурин-6-карбоксамид (120 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) и ТФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (47 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 386,25; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 13,56 (с, 1H), 9,01-8,91 (м, 2H), 8,79 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,91 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2H), 3,43 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,28-3,23 (м, 4H), 2,07 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,89 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,66 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,32 (д, J=12,2 Гц, 1H), 1,24 (д, J=11,9 Гц, 1H).

Пример 15: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1. 6-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-3-нитропиридин.

Раствор 6-бром-2-метил-3-нитропиридина (3,0 г, 13,82 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (3,8 г, 27,71 ммоль, 2,0 экв.) и 1H-имидазола (1,9 г, 27,62 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом, а затем остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (1,03 г, 37%) ЖХ-МС: 205,19 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 6-(1H-Имидазол-1-ил)-2-метилпиридин-3-амин.

Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-3-нитропиридина (1,03 г, 5,04 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (100 мг, 0,94 ммоль, 0,19 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (810 мг, 92%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 175,21 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-Бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилпиридин-3-амин.

Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилпиридин-3-амина (520 мг, 2,99 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (797 мг, 4,48 ммоль, 1,5 экв.) в ТФА (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли 30 мл ледяной воды и доводили pH до 8 с помощью 20% NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/ACN с получением указанного соединения (460 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 253,10 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 7-Бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин.

Раствор 4-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-2-метилпиридин-3-амина (460 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.), уксусного ангидрида (930 мг, 9,11 ммоль, 5,0 экв.) и KOAc (54 мг, 0,55 ммоль, 0,30 экв.) в $CHCl_3$ (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч на водяной бане со льдом. Затем добавляли изопентилнитрит (534 мг, 4,56 ммоль, 2,5 экв.) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C и дополнительно в течение 3 ч при 60°C. Полученную смесь упаривали под вакуумом и остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc с получением указанного соединения (350 мг, 73%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 264,09 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксилат.

В атмосфере монооксида углерода раствор 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (220 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (250 мг, 2,47 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (61 мг, 0,084 ммоль, 0,10 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 70°C. Полученный раствор упаривали под вакуумом и наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc с получением указанного соединения (73 мг, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 244,23 $[M+H]^+$.

Стадия 6. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоновая кислота.

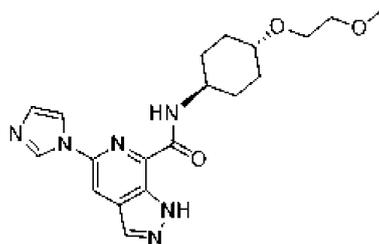
К раствору метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-7H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксилата (73 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3,0 мл) добавляли NaOH (36 мг, 0,90 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (0,6 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и затем упаривали под вакуумом и разбавляли 1 мл воды. Значение pH доводили до 4 с помощью 1 моль/л HCl и затем твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (40 мг, 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 230,20 $[M+H]^+$.

Стадия 7. N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (40 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), NATU (66 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), ДИПЭА (45 мг, 0,35 ммоль, 2,0 экв.) и (2-фтор-6-(трифторметил)фенил)метанамина (34 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом, а затем остаток очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN с получением указанного соединения (26 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 405,05 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,81 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,55-8,36 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (т,

$J=1,3$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=5,5$ Гц, 3H), 7,15 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=4,3$ Гц, 2H).

Пример 16: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-4-метил-5-нитропиридин.

Раствор 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (5,0 г, 28,98 ммоль, 1,0 экв.), K_2CO_3 (8,0 г, 58,03 ммоль, 2,0 экв.) и 1H-имидазола (4,0 г, 58,02 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали 3×100 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc с получением указанного соединения (1,3 г, 22%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 205,19 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 6-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиридин-3-амин.

В атмосфере водорода раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-4-метил-5-нитропиридина (1,30 г, 6,37 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (130 мг, 1,22 ммоль, 0,19 экв.) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывали и затем полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (1,17 г) в виде неочищенного коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 175,21 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 2-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиридин-3-амин.

Раствор 6-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиридин-3-амина (550 мг, 3,16 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (843 мг, 4,74 ммоль, 1,5 экв.) в ТФА (6,0 мл) перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Полученный раствор гасили ледяной водой. Значение pH полученного раствора доводили до 8 с помощью NaOH (15% в воде). Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/ACN с получением указанного соединения (360 мг, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 253,10 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин.

Раствор 2-бром-6-(1H-имидазол-1-ил)-4-метилпиридин-3-амина (360 мг, 1,42 ммоль, 1,0 экв.) и As_2O_3 (728 мг, 7,13 ммоль, 5,0 экв.) в $CHCl_3$ (15 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли KOAc (42 мг, 0,43 ммоль, 0,30 экв.) и изопентилнитрит (418,0 мг, 3,57 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C и в течение 3 ч при 60°C. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc с получением указанного соединения (340 мг, 91%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 264,09 $[M+H]^+$.

Стадия 5: метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат.

В атмосфере монооксида углерода раствор 7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (230 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (265 мг, 2,62 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf) Cl_2 (64 мг, 0,087 ммоль, 0,10 экв.) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 70°C. Полученную смесь упаривали под вакуумом и неочищенную смесь наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc с получением указанного соединения (100 мг, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 244,23 $[M+H]^+$.

Стадия 6: 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновая кислота.

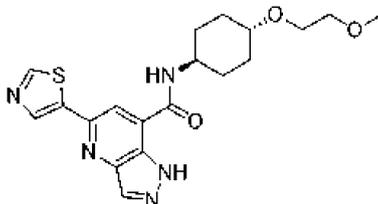
К раствору метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (100 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/ H_2O (4,0 мл/0,8 мл) добавляли NaOH (49 мг, 1,23 ммоль, 3,0 экв.), полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор разбавляли 3 мл воды. Значение pH доводили до 4 с помощью 1 моль/л HCl и твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (64 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 230,20 $[M+H]^+$.

Стадия 7: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид.

К раствору 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (65 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), HATU (108 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (73 мг, 0,57 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) добавляли Int-B1 (49,1 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали 3×20 мл EtOAc. Орга-

нические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (46,9 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 385,25 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,85 (с, 1H), 8,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=2,8, 1,0 Гц, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,05-3,79 (м, 1H), 3,57 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,44 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,34-3,30 (м, 4H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,90 (д, J=11,9 Гц, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,29 (м, 2H).

Пример 17: N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1. 5-Нитро-2-(тиазол-5-ил)изоникотиновая кислота.

Раствор 2-хлор-5-нитроизоникотиновой кислоты (1,00 г, 4,94 ммоль, 1,0 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (1,58 г, 7,49 ммоль, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (362 мг, 0,50 ммоль, 0,10 экв.), CuI (190 мг, 1,0 ммоль, 0,20 экв.) и K₂CO₃ (1,4 г, 9,91 ммоль, 2,0 экв) в ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 5 ч при 80°C. После завершения реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (700 мг, 56%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 252,22 [M+H]⁺.

Стадия 2. Метил 5-нитро-2-(тиазол-5-ил)изоникотинат.

Раствор 5-нитро-2-(тиазол-5-ил)изоникотиновой кислоты и SOCl₂ (10 мл) в CH₃OH (30 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Полученный раствор упаривали под вакуумом и остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (343 мг, 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 266,24 [M+H]⁺.

Стадия 3. Метил 5-амино-2-(тиазол-5-ил)изоникотинат.

В атмосфере водорода раствор метил 5-нитро-2-(тиазол-5-ил)изоникотината (360 мг, 1,36 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (36 мг, 0,34 ммоль, 0,25 экв.) в CH₃OH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Твердые вещества отфильтровывали и полученный раствор упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (300 мг, 94%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 236,26 [M+H]⁺.

Стадия 4. Метил 3-амино-2-бром-6-(тиазол-5-ил)изоникотинат.

Раствор метил 5-амино-2-(тиазол-5-ил)изоникотината (300 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (273 мг, 1,53 ммоль, 1,2 экв.) в ТФА (5 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 0°C. Полученный раствор гасили водой и pH доводили до 8 с помощью NaOH (15% в воде). Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл EtOAc, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (80 мг, 20%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 314,16 [M+H]⁺.

Стадия 5. Метил 3-амино-2-метил-6-(тиазол-5-ил)изоникотинат.

Раствор метил 3-амино-2-бром-6-(тиазол-5-ил)изоникотината (86 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв), K₂CO₃ (76 мг, 0,55 ммоль, 2,0 экв), X-Phos (26 мг, 0,055 ммоль, 0,20 экв.), Pd₂(dba)₃ (25 мг, 0,027 ммоль, 0,10 экв.), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (207 мг, 1,65 ммоль, 6,0 экв) и H₂O (0,5 мл) в t-BuOH (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор упаривали, а остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (56 мг, 82%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 250,29 [M+H]⁺.

Стадия 6. Метил 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксилат.

Раствор метил 3-амино-2-метил-6-(тиазол-5-ил)изоникотината (50 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), уксусного ангидрида (102 мг, 1,0 ммоль, 5,0 экв.) и KOAc (5,5 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв) в CHCl₃ (5,0 мл) перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем по каплям добавляли изопентилнитрит (58,0 мг, 0,50 ммоль, 2,5 экв). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и при 60°C в течение еще 2 ч. Полученный раствор упаривали под вакуумом и остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (60 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI, m/z): 261,27 [M+H]⁺.

Стадия 7. 5-(Тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоновая кислота.

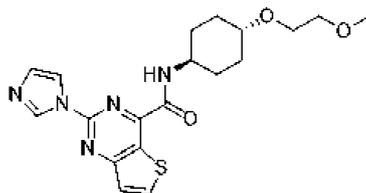
К раствору метил 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксилата (60 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в CH₃OH/H₂O (3,0 мл/0,5 мл) добавляли NaOH (28 мг, 0,69 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и затем полученный раствор разбавляли 2

мл воды. Значение pH полученного раствора довели до 4 с помощью 1 моль/л HCl и твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного соединения (25 мг, 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 247,24 [M+H]⁺.

Стадия 8. N-((1г,4г)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (20 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (14 мг, 0,081 ммоль, 1,0 экв.), NATU (31 мг, 0,081 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (32 мг, 0,24 ммоль, 3,0 экв.) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и полученный раствор очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (8,4 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 402,25 [M+H]⁺ ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,11 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,42-3,32 (м, 4H), 2,28-2,12 (м, 4H), 1,59-1,41 (м, 4H).

Пример 18: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-хлор-4-(1-этоксивинил)тиено[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (4,08 г, 19,9 ммоль, 1,0 экв.), трибутил(1-этоксиэтилен)станнана (8,62 г, 23,88 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,40 г, 1,99 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором KF. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали (ДХМ:MeOH 10:1) с получением указанного соединения (3,5 г, выход 73%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 241,1.

Стадия 2: этил 2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор 2-хлор-4-(1-этоксивинил)тиено[3,2-d]пиримидина (2,40 г, 9,97 ммоль, 1,0 экв.), KMnO₄ (630,3 мг, 3,99 ммоль, 0,40 экв.) и NaIO₄ (10,66 г, 49,85 ммоль, 5,0 экв.) в H₂O (50 мл) и диоксане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc:петролейный эфир (2:3) с получением указанного соединения (500 мг, выход 21%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 243,1.

Стадия 3: этил 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил 2-хлортиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (243 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (340 мг, 5,00 ммоль, 5,0 экв.), Pd₂(dba)₃ (136 мг, 0,15 ммоль, 0,15 экв.), tBuXphos (85 мг, 0,20 ммоль, 0,20 экв.), K₃PO₄ (420 мг, 2,00 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием (ДХМ/MeOH 10:1) с получением указанного соединения (220 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 275,1.

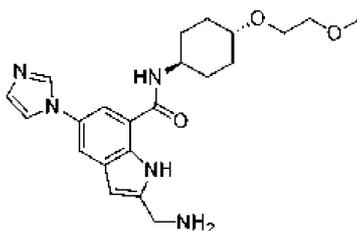
Стадия 4: 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Смесь этил 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (220 мг, 0,80 ммоль, 1,0 экв.), NaOH (96 мг, 2,41 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Значение pH данного раствора довели до 5 1 M HCl. Полученный раствор экстрагировали 10 мл n-BuOH. Органические слои упаривали с получением неочищенного указанного соединения (200 мг) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 247,1.

Стадия 5: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (123 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.), Int-B1 (87 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.), NATU (228 мг, 0,60 ммоль, 1,2 экв.), и ДИПЭА (129 мг, 1,00 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием ACN/H₂O с получением указанного соединения (43,1 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 402,05; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСO-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 9,14 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,74 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,28 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,58 (дд, J=6,0, 3,7 Гц, 2H), 3,46-3,32 (м, 6H), 2,10 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,91 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,69 (д, J=13,4 Гц, 1H), 1,60 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,39-1,25 (м, 2H).

Пример 19: 2-(аминометил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1: 1-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазол.

Смесь 2-бром-4-фтор-1-нитробензола (11,00 г, 50,00 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (4,80 г, 70,51 ммоль, 1,41 экв.) и K_2CO_3 (6,90 г, 49,93 ммоль, 1,0 экв) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (12,9 г, выход 96%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 268,00.

Стадия 2: 2-бром-4-(1H-имидазол-1-ил)анилин.

Смесь 1-(3-бром-4-нитрофенил)-1H-имидазола (1,60 г, 5,97 ммоль, 1,0 экв.), $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (5,0 мл, 99,90 ммоль, 17,2 экв.) и Ni Ренея (0,50 г, 5,85 ммоль, 0,98 экв.) в EtOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После фильтрования фильтрат упаривали и очищали хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейный эфир (4/1) с получением указанного соединения (1,0 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 237,99.

Стадия 3: 2-бром-4-(1H-имидазол-1-ил)-6-йоданилин.

Раствор 2-бром-4-(1H-имидазол-1-ил)анилина (11,00 г, 46,20 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (10,4 г, 46,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТФА (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×200 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1/1) с получением указанного соединения (14,0 г, выход 83%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 363,89.

Стадия 4: трет-бутил (3-(2-амино-3-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамат.

В атмосфере азота смесь 2-бром-4-(1H-имидазол-1-ил)-6-йоданилина (7,28 г, 20,00 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил проп-2-ин-1-илкарбамата (3,11 г, 20,04 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,40 г, 1,99 ммоль, 0,10 экв.), CuI (0,38 г, 2,00 ммоль, 0,10 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (10,0 мл) в ДМФА (100 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×200 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1/1) с получением указанного соединения (4,5 г, выход 58%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 391,07.

Стадия 5: трет-бутил ((7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-2-ил)метил)карбамат.

Смесь трет-бутил (3-(2-амино-3-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамата (1,86 г, 4,75 ммоль, 1,0 экв.) и $NaAuCl_4 \cdot 2H_2O$ (80 мг, 0,20 ммоль, 0,04 экв.) в EtOH (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 дней. После упаривания смесь очищали хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1/1) с получением указанного соединения (700 мг, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 391,07.

Стадия 6: трет-бутил ((7-циано-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-2-ил)метил)карбамат.

В атмосфере азота смесь трет-бутил ((7-бром-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-2-ил)метил)карбамата (560 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.), дицианоцинк (336 мг, 2,86 ммоль, 2,0 экв) и $Pd(PPh_3)_4$ (165 мг, 0,14 ммоль, 0,10 экв) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1/1) с получением указанного соединения (360 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 338,15.

Стадия 7: 2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-7-карбоновая кислота.

Смесь трет-бутил ((7-циано-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-индол-2-ил)метил)карбамата (337 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), KOH (1,68 г, 29,94 ммоль, 30 экв) и H_2O (4,0 мл, 0,006 ммоль, 0,11 экв) в EtOH (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 дня. Значение pH данного раствора доводили до 4 2 M HCl и экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN с получением указанного соединения (100 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 357,15.

Стадия 8: трет-бутил ((5-(1H-имидазол-1-ил)-7-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)карбамоил)-1H-индол-2-ил)метил)карбамат.

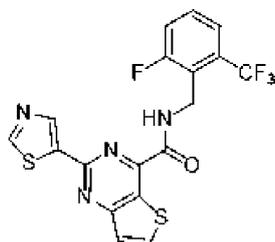
Смесь 2-((трет-бутоксикарбониламино)метил)-5-(177-имидазол-1-ил)-177-индол-7-карбоновой ки-

слоты (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), ДИПЭА (108 мг, 0,84 ммоль, 3 экв.), НАТУ (129 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) и Int-B1 (59 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ с получением указанного соединения (120 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 512,28.

Стадия 9: 2-(аминометил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамида.

Смесь трет-бутил-((5-(177-имидазол-1-ил)-7-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)карбамоил)-177-индол-2-ил)метил)карбамата (120 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и ТФА (1,0 мл) в ДХМ (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ с получением указанного соединения (26,5 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412,10. ^1H -ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,12 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,15 (д, $J=0,8$ Гц, 2H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,70-3,64 (м, 2H), 3,59-3,52 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,44-3,33 (м, 1H), 2,17 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,09 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,54 -1,45 (м, 4H).

Пример 20: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида



Стадия 1: 2-хлор-4-(1-этоксивинил)тиено[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 2,4-дихлортиено[3,2-d]пиримидина (10,0 г, 48,77 ммоль, 1,0 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (21,1 г, 58,52 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,42 г, 4,88 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФА (150 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C . Твердые вещества отфильтровывали. Реакцию гасили водой, полученный раствор экстрагировали 2×100 мл EtOAc и органические слои объединяли и упаривали под вакуумом. Полученные твердые вещества промывали 2×10 мл EtOH с получением указанного соединения (2,5 г, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 241,01.

Стадия 2: 4-(1-этоксивинил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин.

Раствор 2-хлор-4-(1-этоксивинил)тиено[3,2-d]пиримидина (2,40 г, 9,97 ммоль, 1,0 экв.), 5-(трибутилстаннил)-1,3-тиазола (5,60 г, 14,96 ммоль, 1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,70 г, 0,99 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой. Полученный раствор экстрагировали 2×30 мл EtOAc , и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc /петролейный эфир (1:3) с получением указанного соединения (900 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,03.

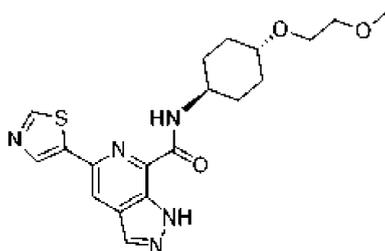
Стадия 3: этил 2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидина (1,10 г, 3,80 ммоль, 1,0 экв.), KMnO_4 (0,24 г, 1,52 ммоль, 0,4 экв.), NaIO_4 (4,07 г, 19,01 ммоль, 5 экв.) в H_2O (12 мл) и диоксане (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc , и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Полученные твердые вещества промывали 2×10 мл EtOH с получением указанного соединения (400 мг, выход 36,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292,01.

Стадия 4: N-(2-фтор-6-(трифторметил) бензил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида.

В атмосфере азота раствор этил 2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.), 1-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метанамина (149 мг, 0,77 ммоль, 1,5 экв.), AlMe_3 (74 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл EtOAc и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ с получением указанного соединения (74 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 439,10. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 9,03 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,70-7,55 (м, 4H), 4,85 (д, $J=5,4$ Гц, 2H).

Пример 21: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамида



Стадия 1: 5-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)тиазол.

Раствор 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1,50 г, 8,69 ммоль, 1,00 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (2,20 г, 10,43 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (636 мг, 0,87 ммоль, 0,1 экв.), KF (2,52 г, 43,46 ммоль, 5,00 экв.) и CuI (331 мг, 1,74 ммоль, 0,20 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали 3x150 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали 250 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (1,46 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 222,23 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-метил-6-(тиазол-5-ил)пиридин-3-амин.

В атмосфере водорода раствор 5-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)тиазола (1,08 г, 4,88 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (104 мг, 0,98 ммоль, 0,20 экв.) в MeOH (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (697 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 192,25 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-бром-4-метил-6-(тиазол-5-ил)пиридин-3-амин.

Раствор 4-метил-6-(тиазол-5-ил)пиридин-3-амина (800 мг, 4,18 ммоль, 1,00 экв.) и NBS (893 мг, 5,020 ммоль, 1,2 экв.) в ТФА (9 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли 30 мл ДХМ и упаривали под вакуумом, и Неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (655 мг, 58%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 270,15 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-(7-бром-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)тиазол.

Раствор 2-бром-4-метил-6-(тиазол-5-ил)пиридин-3-амина (481 мг, 1,88 ммоль, 1,00 экв.) и уксусного ангидрида (959 мг, 9,39 ммоль, 5,00 экв.) в CHCl₃ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли KOAc (55 мг, 0,56 ммоль, 0,30 экв.) и изопентилнитрит (550 мг, 4,70 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и при 60°C в течение еще 1,5 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (433 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 281,13 [M+H]⁺.

Стадия 5: трет-бутил 7-бром-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-карбоксилат.

Раствор 5-(7-бром-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-5-ил)тиазола (353 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв.), DMAP (31 мг, 0,25 ммоль, 0,20 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (411 мг, 1,88 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали 3x40 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (338 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 381,25 [M+H]⁺.

Стадия 6: трет-бутил 7-(1-этоксивинил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-карбоксилат.

В атмосфере азота к раствору трет-бутил 7-бром-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-карбоксилата (300,00 мг, 0,79 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (55 мг, 0,079 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (3,5 мл) добавляли трибутил(1-этоксигенил)станнан (426 мг, 1,18 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученный раствор гасили 40 мл насыщенного водного раствора KF и экстрагировали 3x40 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали 30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир с получением указанного соединения (100 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 373,44 [M+H]⁺.

Стадия 7: этил 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 7-(1-этоксивинил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,37 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли NaIO₄ (236 мг, 1,10 ммоль, 3,00 экв.) в H₂O (2 мл). По каплям добавляли KMnO₄ (17,41 мг, 0,110 ммоль, 0,30 экв.) в H₂O (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Полученный раствор разбавляли 20 мл H₂O и экстрагировали 3x30 мл EtOAc. Органические порции объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (80 мг, 79%) в виде

желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 275,30 [M+H]⁺.

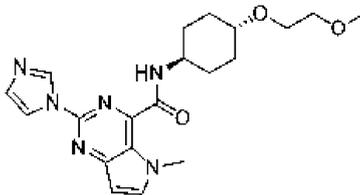
Стадия 8: 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновая кислота.

К раствору этил 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (70 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH/H₂O (4 мл/0,8 мл) добавляли LiOH (15 мг, 0,64 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения значение pH доводили до 4 с помощью 1 M HCl и полученный раствор упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (14 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 247,24 [M+H]⁺.

Стадия 9: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамида.

К раствору 5-(тиазол-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (14 мг, 0,057 ммоль, 1,00 экв.), ДИПЭА (22 мг, 0,17 ммоль, 3,00 экв.) и NATU (22 мг, 0,057 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли Int-B1 (11 мг, 0,063 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакцию гасили H₂O и экстрагировали 3×10 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием CH₃CN/H₂O с получением указанного соединения (6 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI, m/z): 402,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 9,03 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,56 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,03 (дд, J=11,1, 7,4, 3,9 Гц, 1H), 3,71-3,64 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,49-3,34 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 4H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,52-1,39 (м, 2H).

Пример 22: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида



Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Раствор этил 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (257 мг, 1,0 ммоль, 1,00 экв.), 60% NaN (60 мг, 2,50 ммоль, 2,50 экв.) и MeI (213 мг, 1,50 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 35°C в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (100 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 244,08.

Стадия 2: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (63 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.), Int-B1 (54 мг, 0,31 ммоль, 1,20 экв.), NATU (148 мг, 0,39 ммоль, 1,50 экв.) и ДИПЭА (100 мг, 0,78 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (11 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 399,20. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,69 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 4,03-3,90 (м, 1H), 3,65 (дд, J=5,9, 3,4 Гц, 2H), 3,54 (дд, J=5,8, 3,4 Гц, 2H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 2,21-2,06 (м, 4H), 1,60-1,20 (м, 4H).

Пример 23: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамида



Стадия 1: 5-хлор-7-(1-этоксивинил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин.

В атмосфере азота к раствору 5,7-дихлор-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (1,00 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (2,29 г, 6,35 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,37 г, 0,53 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором KF. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разбавляли 150 мл EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (4/1) с получением указанного соединения (620 мг, выход 40%) в виде

желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 225,65.

Стадия 2: 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин.

В атмосфере азота к раствору 5-хлор-7-(1-этоксивинил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (520 мг, 1,74 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (2 мл) добавляли 1H-имидазол (237 мг, 3,49 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (160 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (1,11 г, 5,23 ммоль, 3,0 экв.) и *t*BuXPhos (148 мг, 0,35 ммоль, 0,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь разбавляли 150 мл EtOAc и промывали 3×50 мл H_2O . Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (54/46) с получением указанного соединения (80 мг, выход 9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 257,26.

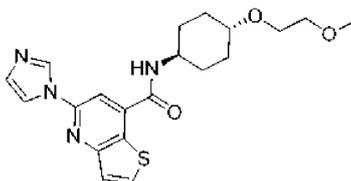
Стадия 3: этил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксилат.

К раствору 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидина (75 мг, 0,29 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли $NaIO_4$ (250 мг, 1,17 ммоль, 4 экв.) и $KMnO_4$ (9 мг, 0,059 ммоль, 0,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли 30 мл EtOAc и промывали 2×10 мл воды. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc с получением указанного соединения (35 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 259,24.

Стадия 4: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид.

К раствору этил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксилата (30 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли Int-B1 (20 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) и 1 М раствор $AlMe_3$ в толуоле (0,17 мл, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли 30 мл ДХМ и промывали 2×10 мл воды. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (58:42) с получением указанного соединения (8,5 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 386,25. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,13-9,00 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,25 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,58 (дд, $J=5,2, 3,3$ Гц, 2H), 3,45 (дд, $J=5,9, 3,7$ Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,09 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,92 (д, $J=10,5$ Гц, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 2H).

Пример 24: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: метил 3-(3-метокси-3-оксoproпанамидо)тиофен-2-карбоксилат.

Раствор метил 3-аминотиофен-2-карбоксилата (7,85 г, 49,9 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (6,06 г, 59,88 ммоль, 1,20 экв.) и метил 3-хлор-3-оксoproпаноата (7,50 г, 54,93 ммоль, 1,10 экв.) в ДХМ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Полученную смесь промывали 3×30 мл H_2O . Органический слой упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (12 г, выход 89%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 258,10.

Стадия 2: метил 5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбоксилат.

Смесь метил 3-(3-этокси-3-оксoproпанамидо)тиофен-2-карбоксилата (9,6 г) и *t*-BuOK (11,9 г) в *t*-BuOH (200 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После концентрирования полученную смесь упаривали с получением указанного соединения (9,5 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 226,10.

Стадия 3: 5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота.

Смесь метил 5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбоксилата (9,50 г, 42,18 ммоль, 1,00 экв.) и *t*-BuOK (11,90 г, 0,11 ммоль) в H_2O (200 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. После концентрирования полученную смесь упаривали с получением указанного соединения (20 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 212,10.

Стадия 4: тиено[3,2-*b*]пиридин-5,7(4H,6H)-дион.

Раствор 5,7-диоксо-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты (20,0 г, 94,70 ммоль, 1,00 экв.) в 6 М HCl (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (4 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 167,95.

Стадия 5: 5,7-дихлортиено[3,2-*b*]пиридин.

Раствор тиено[3,2-*b*]пиридин-5,7(4H,6H)-диона (4,00 г, 23,9 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфо-

ра (30 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. После упаривания твердые вещества разбавляли 200 мл ДХМ и промывали 3×50 H₂O. Органические слои объединяли и упаривали с получением указанного соединения (2,5 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 203,95.

Стадия 6: 7-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-b]пиридин.

В атмосфере азота смесь 5,7-дихлортиено[3,2-b]пиридина (1,72 г, 8,43 ммоль, 1,00 экв.), 1H-имидазола (0,74 г, 10,94 ммоль, 1,30 экв.), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0,87 г, 0,84 ммоль, 0,10 экв.), tBuXPhos (0,35 г, 0,84 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (3,57 г, 16,82 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали и очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (150 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 236,05.

Стадия 7: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид.

В атмосфере СО смесь 7-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-b]пиридина (100 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.), Int-B1 (246 мг, 1,42 ммоль, 3,35 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (53 мг, 0,07 ммоль, 0,17 экв.), dppf (53 мг, 0,09 ммоль, 0,23 экв.) и ТЭА (0,50 мл) в НМП (3 мл) перемешивали, при 120°C в течение 2,5 ч. Полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (36 мг, 21%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 401,10; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,59 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,03 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,60 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,20 (т, J=1,2 Гц, 1H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,56 (дд, J=5,9, 3,9 Гц, 2H), 3,44 (дд, J=5,8, 3,9 Гц, 2H), 3,29 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,06 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,97 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,49-1,40 (м, 2H), 1,34-1,24 (м, 2H).

Пример 25: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-карбоксамид



Стадия 1: 7-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 5,7-дихлортиазоло[4,5-d]пиримидина (1,80 г, 8,74 ммоль, 1,00 экв.), 1H-имидазола (0,59 г, 8,67 ммоль, 0,99 экв.), Pd₂(dba)₃ (0,80 г, 0,87 ммоль, 0,1 экв.), tBuXPhos (0,93 г, 2,18 ммоль, 0,25 экв.) и K₃PO₄ (3,71 г, 17,47 ммоль, 2 экв.) в толуоле (30 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Полученную смесь упаривали и экстрагировали 3×150 мл EtOAc. Органические слои объединяли и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (40:60) с получением указанного соединения (1,1 г, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 237,99.

Стадия 2: 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 7-хлор-5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидина (1,10 г, 4,63 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этокситетил)станнана (3,34 г, 9,26 ммоль, 2 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,32 г, 0,46 ммоль, 0,1 экв.) и ДМФА (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором KF. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (600 мг, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 274,07.

Стадия 3: этил 5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-карбоксилат.

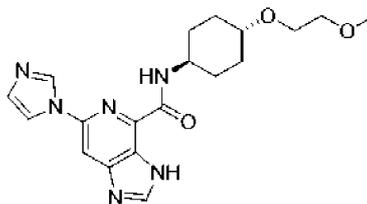
Раствор 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидина (600 мг, 2,20 ммоль, 1,00 экв.), KMnO₄ (139 мг, 0,88 ммоль, 0,40 экв.), NaIO₄ (1,88 г, 8,78 ммоль, 4 экв.) в H₂O (10 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл ДХМ. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (220 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 276,05.

Стадия 4: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-карбоксамид.

В атмосфере азота раствор этил 5-(1H-имидазол-1-ил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-карбоксилата (200 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.), Int-B1 (404 мг, 2,33 ммоль, 3 экв.) и 1 M раствор AlMe₃ в толуоле (3,1 мл, 4,0 экв.) в толуоле (10,0 мл) перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали 3×150 мл дихлорметана. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (14 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 403,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,85 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,00-3,77 (м, 1H), 3,56 (дд, J=5,9, 3,8

Гц, 2Н), 3,44 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2Н), 3,28-3,22 (м, 4Н), 2,05 (д, J=11,7 Гц, 2Н), 1,87 (д, J=12,3 Гц, 2Н), 1,65-1,52 (м, 2Н), 1,34-1,22 (м, 2Н).

Пример 26: 6-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамин.

В атмосфере азота перемешивали раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридин-4-амина (7,50 г, 0,036 ммоль, 1,00 экв.), Fe (10,07 г, 0,180 ммоль, 5 экв.) в уксусной кислоте (120 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (3:1) с получением указанного соединения (5,5 г, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 177,99.

Стадия 2: 4,6-дихлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин.

Раствор 2,6-дихлорпиридин-3,4-диамина (5,50 г, 30,90 ммоль, 1,00 экв.), триметил ортоформиата (19,67 г, 185,37 ммоль, 6 экв.) в уксусной кислоте (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (1:4) с получением указанного соединения (5,5 г, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 187,97.

Стадия 3: 6-хлор-4-(1-этоксивинил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин.

В атмосфере азота раствор 4,6-дихлор-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (5,50 г, 29,25 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксигетенил)станнана (15,85 г, 43,88 ммоль, 1,50 экв) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,05 г, 2,92 ммоль, 0,1 экв) в ДМФА (93 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, полученный раствор экстрагировали 2×100 мл EtOAc и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт (5 мл) очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием градиентом H₂O/ACN 5/95, увеличивающимся до H₂O/ACN 50/50, с получением указанного соединения после упаривания (3 г, выход 45,85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 224,05.

Стадия 4: 4-(1-этоксивинил)-6-(1Н-имидазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин.

В атмосфере азота раствор 6-хлор-4-(1-этоксивинил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (2,50 г, 11,18 ммоль, 1,00 экв.), 1Н-имидазола (15,22 г, 223,55 ммоль, 20 экв), CuI (4,26 г, 22,36 ммоль, 2 экв) и K₂CO₃ (3,09 г, 22,36 ммоль, 2 экв) в НМП (35 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана и органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения после упаривания (120 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 256,11.

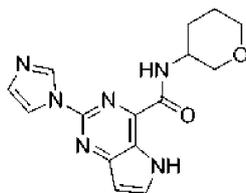
Стадия 5: этил 6-(1Н-имидазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксилат.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-6-(1Н-имидазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридина (130 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), KMnO₄ (32 мг, 0,20 ммоль, 0,4 экв.) и NaIO₄ (436 мг, 2,04 ммоль, 4 экв.) в H₂O (3 мл) и диоксана (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и полученный раствор экстрагировали 3×20 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (60 мг, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 258,09.

Стадия 6: 6-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота раствор этил 6-(1Н-имидазол-1-ил)-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксилата (50 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.), Int-B1 (101 мг, 0,58 ммоль, 3 экв.) и 1 M AlMe₃ в растворе толуола (0,78 мл, 4 экв.) в толуоле (1 мл) перемешивали 1 час при 80°C. Неочищенный продукт (5 мл) очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (14 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,05 (с, 1Н), 8,93 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,32-8,27 (м, 2Н), 7,13 (т, J=1,2 Гц, 1Н), 3,90 (м, 1Н), 3,57 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2Н), 3,44 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2Н), 3,34-3,23 (м, 4Н), 2,07 (д, J=12,0 Гц, 2Н), 1,89 (д, J=12,2 Гц, 2Н), 1,63 (к, J=12,7, 12,2 Гц, 2Н), 1,31 (м, 2Н).

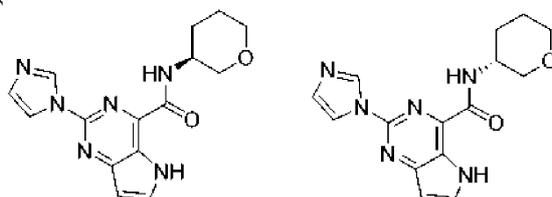
Пример 27: 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Рацемический.

К раствору Int-A2 (150 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ДИПЭА (508 мг, 3,93 ммоль, 6 экв.), НАТУ (348 мг, 0,92 ммоль, 1,4 экв.) и тетрагидро-2H-пиран-3-амин гидрохлорид (126 мг, 0,92 ммоль, 1,4 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (55:45) с получением указанного соединения (83 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 313,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,15 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,25 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,04 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,72-6,74 (м, 1H), 4,18-4,08 (м, 1H), 3,93-3,78 (м, 2H), 3,49-3,26 (м, 2H), 1,97-1,60 (м, 4H).

Примеры 28а и 28В: (S)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и (R)-2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Соединение примера 27 (58 мг) дополнительно очищали с помощью хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAKIA, 2x25 см, 5 мкм; Подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (10 моль/л NH_3 -MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 16 мл/мин; градиент: поддержание 20% В в течение 13 мин; 220/254 нм) с получением указанного соединения со временем удерживания 2,39 мин (пример 28а) и 2,87 мин (пример 28б). Абсолютная стереохимия примеров 28а и 28б не была подтверждена.

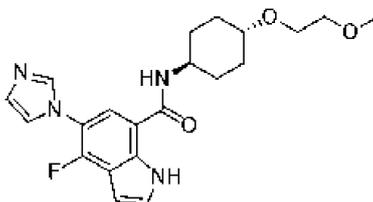
Пример 28а.

Выделяли в виде белого твердого вещества (19,8 мг, выход 34%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 313,20. 1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 8,94 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,23 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,25-4,19 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=10,7, 4,0$ Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 1H), 3,66-3,48 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 1H), 2,00-1,71 (м, 3H).

Пример 28б.

Выделяли в виде белого твердого вещества (18,4 мг, выход 32%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 313,20. 1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,94 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,23 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=10,8, 3,7$ Гц, 1H), 3,94-3,81 (м, 1H), 3,66-3,48 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 1H), 2,01-1,71 (м, 3H).

Пример 29: 4-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1: 1-(5-бром-2-фтор-4-нитрофенил)-1H-имидазол.

Смесь 1-бром-4,5-дифтор-2-нитробензола (3,30 г, 13,87 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (2,87 г, 20,77 ммоль, 1,50 экв.) и 1H-имидазола (1,41 г, 20,71 ммоль, 1,49 экв.) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Реакцию гасили водой. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (3,6 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 285,95.

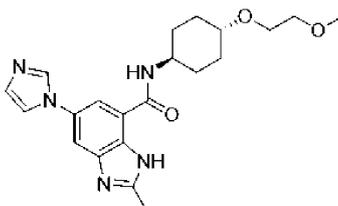
Стадия 2: 7-бром-4-фтор-5-(имидазол-1-ил)-1H-индол.

В атмосфере азота к раствору 1-(5-бром-2-фтор-4-нитрофенил)-1H-имидазола (3,3 г, 0,012 моль, 1,00 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям при -45°C добавляли бром(этил)магний в ТГФ (46,2 мл, 0,030 моль, 4 экв.). Полученный раствор перемешивали при -45°C в течение 2 ч. Реакцию гасили NH_4Cl/H_2O и экстрагировали 3x100 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1/1) с получением указанного соединения (550 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 279,98.

Стадия 3: 4-фтор-5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1H-индол-7-карбоксамид.

В атмосфере CO смесь 7-бром-4-фтор-5-(имидазол-1-ил)-1H-индола (286 мг, 1,02 ммоль, 1,00 экв.), Inr-B1 (346 мг, 2,0 ммоль, 1,96 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (73 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) и ТЭА (1 мл) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×50 мл EtOAc . Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ с получением указанного соединения (71 мг, 17%) в виде темно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,10. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,55 (к, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,66 (дд, $J=3,2, 2,0$ Гц, 1H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,54 (дд, $J=5,9, 3,8$ Гц, 2H), 3,42 (дд, $J=5,8, 3,9$ Гц, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,42-1,31 (м, 2H), 1,30-1,25 (м, 2H).

Пример 30: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид



Стадия 1. Метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитробензоат.

Смесь метил 5-фтор-2-нитробензоата (5 г, 25,1 ммоль, 1 экв.), 1H-имидазола (1,88 г, 27,62 ммоль, 1,10 экв.), K_2CO_3 (5,21 г, 37,66 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (80 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой/льдом и экстрагировали 3×100 мл EtOAc . Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc /петролейный эфир (9/1) с получением указанного соединения (4,4 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,10.

Стадия 2. Метил 2-амино-5-(1H-имидазол-1-ил)бензоат.

В атмосфере водорода смесь метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-нитробензоата (29,6 г, 119,74 ммоль, 1 экв.), Pd/C (2 г, 18,79 ммоль, 0,16 экв.) в MeOH (800 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат упаривали с получением указанного соединения (22,77 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218,10.

Стадия 3. Метил 2-амино-5-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитробензоат.

Смесь метил 2-амино-5-(1H-имидазол-1-ил)бензоата (1,00 г, 4,60 ммоль, 1,00 экв.), KNO_3 (931 мг, 9,21 ммоль, 2,00 экв.) в ТФА (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали и растворяли в насыщенном растворе NaHCO_3 (30 мл). Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc . Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали с получением указанного соединения (960 мг) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263,10.

Стадия 4. Метил 2,3-диамино-5-(1H-имидазол-1-ил)бензоат.

Смесь метил 2-амино-5-(1H-имидазол-1-ил)-3-нитробензоата (960 мг, 3,66 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (3,00 г) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали и промывали MeOH. Фильтрат упаривали с получением указанного соединения (450 мг) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 233,10.

Стадия 5. Метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилат.

Раствор метил-2,3-диамино-5-(1H-имидазол-1-ил)бензоата (200 мг, 0,86 ммоль, 1,00 экв.), 40% ацетальдегида (269 мг, 2,58 ммоль, 3,00 экв.), NaHSO_3 (134 мг, 1,29 ммоль, 1,50 экв.) в EtOH (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водным раствором NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×10 EtOAc . Органические слои объединяли и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc /петролейный эфир (1/9) с получением указанного соединения (80 мг, 36%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 257,10.

Стадия 6. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновая кислота.

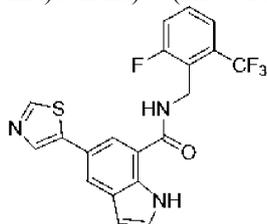
Раствор метил 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксилата (80 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), KOH (18 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,0 мл) и H_2O (0,20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Значение pH довели до 3 1 M HCl. Смесь упаривали с получением указанного соединения (50 мг) в виде неочищенного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,10.

Стадия 7. 5-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоновой кислоты (50 мг, 0,21

ммоль, 1,00 экв.), Int-B2 (43 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.), ДИПЭА (40 мг, 0,31 ммоль, 1,50 экв.), НАТУ (94 мг, 0,25 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием АСН/Н₂О с получением указанного соединения (18 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 398,20. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,68 (д, J=168,4 Гц, 1H), 9,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99-7,67 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 3,90-3,34 (м, 1H), 3,55 (дд, J=6,0, 3,7 Гц, 2H), 3,44 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,39-3,34 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,57 (д, J=20,2 Гц, 3H), 2,00 (д, J=9,8 Гц, 4H), 1,53-1,21 (м, 4H).

Пример 31: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1: метил индолин-7-карбоксилат.

Смесь метил-1H-индол-7-карбоксилата (95 г, 542 ммоль, 1 экв.), NaBH₃CN (170,4 г, 2,70 моль, 5 экв.) в AcOH (1000 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×1000 мл EtOAc. Органические слои объединяли и промывали 3×300 мл H₂O. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc/петролейный эфир (1:20) с получением указанного соединения (69 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 178,1.

Стадия 2: метил 5-йодиндолин-7-карбоксилат.

Раствор метилиндолин-7-карбоксилата (67 г, 378,5 ммоль, 1 экв.) и NIS (89,3 г, 397 ммоль, 1,05 экв.) в AcOH (1200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой. Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества промывали 500 мл воды. Это привело к указанному соединению (100 г, 87,26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 304,05.

Стадия 3: метил 5-йод-1H-индол-7-карбоксилат.

Смесь метил-5-йодиндолин-7-карбоксилата (95 г, 313,43 ммоль, 1 экв.) и MnO₂ (408,7 г, 4,7 моль, 15 экв.) в ТГФ (800 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 ч. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали с получением указанного соединения (91 мг, 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 302,10.

Стадия 4: метил 5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксилат.

В атмосфере азота смесь метил 5-йод-1H-индол-7-карбоксилата (500 мг, 1,661 ммоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-тиазола (351 мг, 1,66 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (459 мг, 3,32 ммоль, 2,0 экв.), CuI (32 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (122 мг, 0,17 ммоль, 0,10 экв.) в EtOH (12 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали и наносили на колонку с силикагелем с элюированием EtOAc/петролейный эфир (40/60), с получением указанного соединения (500 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 259,05.

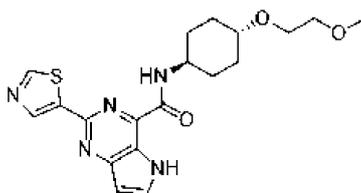
Стадия 5: 5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоновая кислота.

К раствору метил 5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксилата (500 мг, 1,94 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли 2 мл водного 5 M раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Значение pH доводили до 6 с помощью HCl (2 M). Полученную смесь упаривали под вакуумом и наносили на колонку силикагеля с элюированием ДХМ/MeOH (10/1) с получением указанного соединения (250 мг, 26%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 245,03.

Стадия 6: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоксамид.

Раствор 5-(тиазол-5-ил)-1H-индол-7-карбоновой кислоты (250 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), НАТУ (584 мг, 1,54 ммоль, 1,50 экв.), ДИПЭА (397 мг, 3,07 ммоль, 3,0 экв.) и 1-[2-фтор-6-(трифторметил)фенил]метанамина (198 мг, 1,03 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (160 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 420,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 9,04-8,87 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,16-7,87 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 3H), 7,38 (с, 1H), 6,53 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H).

Пример 32: N-((1г,4г)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: этил 2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота смесь этил 2-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (655 мг, 2,90 ммоль, 1 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (1,22 г, 5,8 ммоль, 2 экв.), Pd₂(dba)₃ (265 мг, 0,29 ммоль, 0,10 экв.), X-phos (277 мг, 0,58 ммоль, 0,20 экв.), дигидрата фторида калия (818 мг, 8,7 ммоль, 3 экв) в толуоле (8 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Это приводило к получению указанного соединения (690 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 274,30.

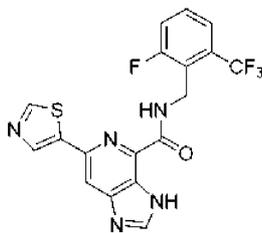
Стадия 2: 2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Смесь этил 2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (680 мг, 2,48 ммоль, 1 экв.) и 2 мл 2,5 моль/л водного раствора NaOH в MeOH (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения к полученному раствору добавляли 50 мл воды. Значение pH доводили до 3 добавлением концентрированной HCl. Полученный раствор промывали 3×10 мл EtOAc. Водные слои упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (560 мг, 91%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 246,24.

Стадия 3: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Смесь 2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.), Int-B1 (253 мг, 1,46 ммоль, 1,20 экв.), NATU (510 мг, 1,34 ммоль, 1,10 экв.), ДИПЭА (315 мг, 2,44 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (17 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 402,15. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 9,06 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,84 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,10-3,90 (м, 1H), 3,68 (дд, J=5,8, 3,4 Гц, 2H), 3,56 (дд, J=5,8, 3,5 Гц, 2H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,21- 2,01 (м, 4H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,59-1,31 (м, 2H).

Пример 33: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксамид



Стадия 1: этил 6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил 6-хлор-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксилата (945 мг, 4,19 ммоль, 1,00 экв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (4,42 г, 20,941 ммоль, 5,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (269 мг, 0,293 ммоль, 0,07 экв.), XPhos (280 мг, 0,59 ммоль, 0,14 экв.) и KF (1,22 г, 20,94 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (24 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 2,5 дней. Смесь упаривали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием EtOAc/MeOH (83/17), с получением указанного соединения (98 мг, выход 6%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 275,30.

Стадия 2: 6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоновая кислота.

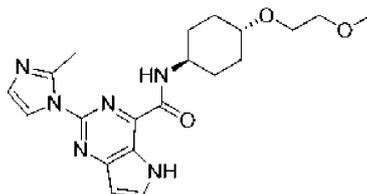
К раствору этил 6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксилата (98 мг, 0,36 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (1,00 мл) и H₂O (1 мл) добавляли LiOH (23 мг, 0,54 ммоль, 1,50 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали и очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN (68/32) с получением указанного соединения (24 мг, выход 24,55%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 247,25.

Стадия 3: N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоксамид.

Раствор 6-(тиазол-5-ил)-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-карбоновой кислоты в ДМФА (0,50 мл), NATU (46 мг, 0,12 ммоль, 1,50 экв.), DIPEA (11 мг, 0,08 ммоль, 1,00 экв.), (2-фтор-6-(трифторметил)фенил)метанамина (24 мг, 0,12 ммоль, 1,50 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 2×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный

продукт наносили на колонку C18 обращенно-фазовой хроматографии с элюированием H₂O/CH₃CN (53/47) с получением указанного соединения (2,4 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 421,95. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,02 (с, 1H), 8,53 (д, J=10,0 Гц, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,70-7,56 (м, 2H), 7,52 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H).

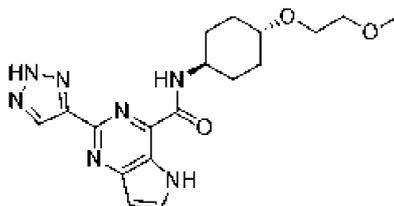
Пример 34: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота смесь Int-A3 (200 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), 2-метил-1H-имидазола (140 мг, 1,70 ммоль, 3,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.), tBuXPhos (24 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.), K₃PO₄ (241 мг, 1,134 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ с элюированием ACN/H₂O с получением указанного соединения (50 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 399,35. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,08 (с, 1H), 8,74-8,72 (м, 2H), 8,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,82 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,54 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,43 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,31-3,19 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 2,95-1,81 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 2H).

Пример 35: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



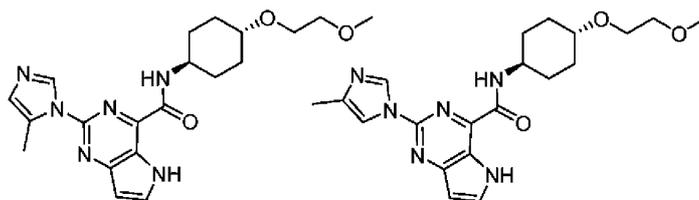
Стадия 1: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-((триметилсилил)этинил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота раствор Int-A3 (500 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.), этинилтриметилсилана (2,09 г, 21,26 ммоль, 15 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (100 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), CuI (27 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и ТЭА (717 мг, 7,086 ммоль, 5 экв.) в ДМСО (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Полученный раствор гасили водой и экстрагировали 2×20 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (300 мг, 51%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 415,20.

Стадия 2: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(2H-1,2,3-триазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота раствор N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-((триметилсилил)этинил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (300 мг, 0,72 ммоль, 1,00 экв.), CuI (14 мг, 0,072 ммоль, 0,1 экв.), NaN₃ (14 мг, 2,171 ммоль, 3 экв.) и дигидрата фторида калия (204,06 мг, 2,171 ммоль, 3 экв.) в ACN (2,5 мл) ТГФ (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ с элюированием H₂O/ACN с получением (29 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 386,15. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,98 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,94-3,90 (м, 1H), 3,57 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,45 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,13-2,08 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,79-1,59 (м, 2H), 1,41-1,25 (м, 2H).

Примеры 36 и 37: N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(5-метил-1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



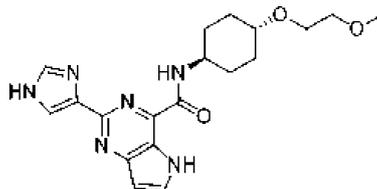
Пример 36

Пример 37

Стадия 1: N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(5-метил-1*H*-имидазол-1-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота смесь Int-A3 (200 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), 4-метил-1*H*-имидазола (93 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.), tBuXPhos (25 мг, 0,057 ммоль, 0,10 экв.) и K₃PO₄ (240 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ с элюированием ACN/H₂O с получением примера 36 (8,8 мг, 3,88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 399,25. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,08 (с, 1H), 8,74-8,72 (м, 2H), 8,02 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,82 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,54 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,43 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,31-3,19 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 2H), 2,95-1,81 (м, 2H), 1,68-1,51 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 2H), и пример 37 (91,1 мг, 45,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 399,25 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,04 (с, 1H), 9,04-8,82 (м, 2H), 8,07-7,91 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,04-3,82 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,17-1,98 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,74-1,51 (м, 2H), 1,38-1,18 (м, 2H). Региоселективность определяли путем вывода, при этом минорный изомер (пример 36) представлял собой более пространственно затрудненный нуклеофил (Ueda, и др. JACS, 2012, 134, 700-706).

Пример 38: 2-(1*H*-имидазол-4-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид



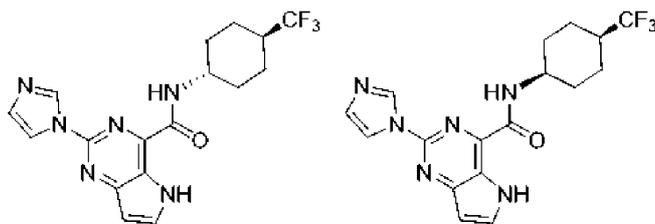
Стадия 1: N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-(1-(трифенилметил)имидазол-4-ил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота смесь Int-A3 (353 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 4-(трибутилстаннил)-1-тримил-1*H*-имидазола (720 мг, 1,20 ммоль, 1,20 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.), K₂CO₃ (276 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.) и H₂O (1 мл) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 3×20 мл EtOAc. Органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием дихлорметан/метанол (5/1) с получением указанного соединения (380 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 627,30.

Стадия 2: 2-(1*H*-имидазол-4-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид.

Смесь N-[(1*r*,4*r*)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил]-2-[1-(трифенилметил)имидазол-4-ил]-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамида (380 мг, 0,607 ммоль, 1 экв.) в ТФА (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (37 мг, выход 16%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,20. ¹H-ЯМР: (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,03 (с, 1H), 11,81 (с, 1H), 8,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 6,64 (дд, J=3,1, 1,7 Гц, 1H), 4,00-3,80 (м, 1H), 3,55 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2H), 3,43 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,15-2,07 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,45-1,20 (м, 2H).

Примеры 39а и 39b: 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-N-((1*s*,4*s*)-4-(трифторметил)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1*H*-имидазол-1-ил)-N-((1*r*,4*r*)-4-(трифторметил)циклогексил)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид

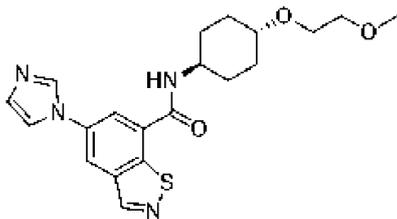


Смесь Int-A2 (230 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (572 мг, 1,51 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (389 мг, 3,01 ммоль, 3 экв.) и 4-(трифторметил)циклогексан-1-амина (201 мг, 1,20 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN и дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан (8 моль/л NH_3 в MeOH), подвижная фаза В: EtOH, скорость потока: 20 мл/мин, градиент: поддержание 30% подвижной фазы В в течение 12 мин, 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 1,13 мин (пример 39а) и 1,51 мин (пример 39b). Абсолютная стереохимия примеров 39а и 39b не была подтверждена.

Пример 39а: выделяли в виде белого твердого вещества (62 мг, 16%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 379,20. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,07 (с, 1H), 8,85 (д, $J=9,3$, 25,5 Гц, 2H), 8,22 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=1,2$, 6,9 Гц, 1H), 6,71 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,00-3,80 (м, 1H), 2,40-2,20 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 4H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,59-1,41 (м, 2H).

Пример 39b: выделяли в виде белого твердого вещества (116 мг, 31%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 379,20. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,11 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,73 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,18-1,02 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,10-1,89 (м, 2H), 1,79-1,54 (м, 6H).

Пример 41: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)бензо[d]изотиазол-7-карбоксамид



Стадия 1: 5-бром-2-(трет-бутилтио)-3-метилбензальдегид.

Смесь 5-бром-2-фтор-3-метилбензальдегида (10,8 г, 49,76 ммоль, 1,00 экв.), 2-метилпропан-2-тиола (5,38 г, 59,71 ммоль, 1,20 экв.), K_2CO_3 (11,7 г, 84,59 ммоль, 1,70 экв.) в ДМФА (120 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали ($EtOAc$:петролейный эфир 1:10) с получением указанного соединения (10 г, выход 70%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 287,1, 289,1.

Стадия 2: (E)-5-бром-2-(трет-бутилтио)-3-метилбензальдегид оксим.

Смесь 5-бром-2-(трет-бутилтио)-3-метилбензальдегида (8,58 г, 29,87 ммоль, 1,00 экв.), $NH_2OH \cdot HCl$ (3,32 г, 47,796 ммоль, 1,60 экв.) и $NaHCO_3$ (10,79 г, 128,45 ммоль, 4,30 экв.) в EtOH (90 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из петролейного эфира. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (8 г, выход 89%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 302,1, 304,1.

Стадия 3: 5-бром-7-метилбензо[d]изотиазол.

Смесь (E)-5-бром-2-(трет-бутилтио)-3-метилбензальдегид оксима (7,50 г, 24,82 ммоль, 1,00 экв) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (855 мг, 4,96 ммоль, 0,20 экв) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили добавлением водного раствора $NaHCO_3$. Полученный раствор экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из MeOH с получением указанного соединения (4,56 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 227,9, 229,9.

Стадия 4: 5-бромбензо[d]изотиазол-7-карбоновая кислота.

Смесь 5-бром-7-метилбензо[d]изотиазола (4,56 г, 20 ммоль, 1,00 экв), NBS (21,4 г, 120 ммоль, 6,00 экв), ВРО (970 мг, 0,20 экв) в CCl_4 (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом, разбавляли H_2O и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в H_2O (40 мл) и диоксане (40 мл) и добавляли LiOH H_2O (4,2 г, 100 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор

перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Значение pH раствора довели до 2 с помощью HCl. Полученный раствор экстрагировали EtOAc и органические слои объединяли. После упаривания смесь неочищенного продукта, NaH₂PO₄ (7,56 г, 60 ммоль, 3,00 экв.), NaClO₂ (2,84 г, 30 ммоль, 1,50 экв.) и NH₂SO₃H (3,26 г, 32 ммоль, 1,60 экв.) в ТГФ (42 мл), t-BuOH (14 мл) и H₂O (14 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества дополнительно очищали путем растирания (CH₃CN:H₂O=1:1) с получением указанного соединения (3 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 257,9, 259,9.

Стадия 5: 5-бром-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)бензо[d]изотиазол-7-карбоксамид.

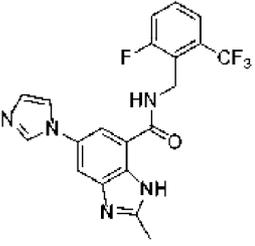
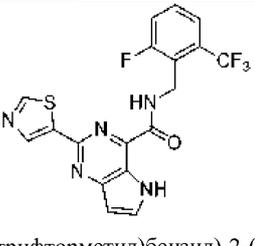
Смесь 5-бромбензо[d]изотиазол-7-карбоновой кислоты (1,28 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв), Int-B1 (945 мг, 5,46 ммоль, 1,10 экв), HATU (2,64 г, 6,94 ммоль, 1,40 экв.), ДИПЭА (2,56 г, 19,84 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали (EtOAc/петролейный эфир, 1:1) с получением указанного соединения (1,8 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 413,1, 415,1.

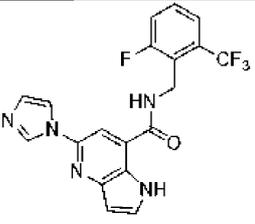
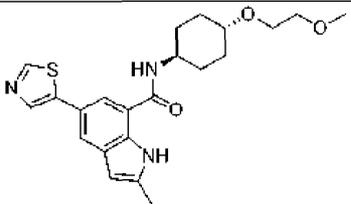
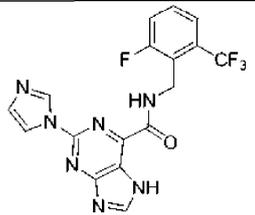
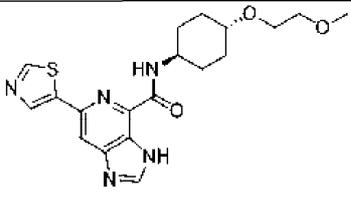
Стадия 6: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)бензо[d]изотиазол-7-карбоксамид.

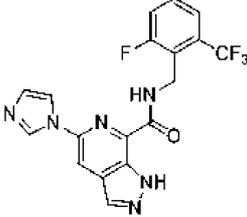
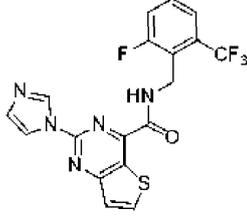
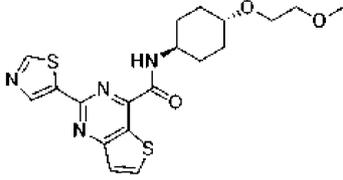
Смесь 5-бром-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)бензо[d]изотиазол-7-карбоксамид (413 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 1H-имидазола (816 мг, 11,99 ммоль, 12 экв.), CuI (381 мг, 2,0 ммоль, 2,00 экв.), K₂CO₃ (345 мг, 2,50 ммоль, 2,50 экв.) в НМП (10 мл) перемешивали при 150°C в течение 3 ч. Реакцию гасили MeOH. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали, разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (69 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 401,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 8,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,37 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,88 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,21 (т, J=1,1 Гц, 1H), 3,97-3,78 (м, 1H), 3,55 (дд, J=5,9, 3,9 Гц, 2H), 3,43 (дд, J=5,9, 3,8 Гц, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 2H).

Следующие примеры в табл. 1 получали в соответствии со способами, описанными для предшествующих примеров.

Таблица 1

Пример №	Структура и название	МС (M+H) ⁺	Получено в соответствии с Примером №
42	 <i>N</i> -(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид	418,10	30
43	 <i>N</i> -(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(тиазол-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид	422,15	32

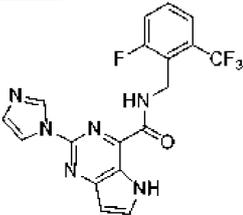
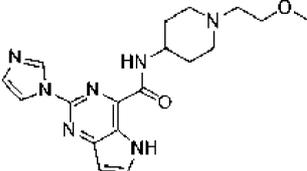
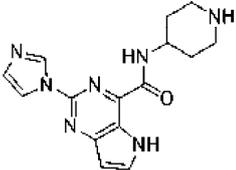
44	 <p><i>N</i>-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-1<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>b</i>]пиридин-7-карбоксамид</p>	404,10	10
45	 <p><i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-5-(тиазол-5-ил)-1<i>H</i>-индол-7-карбоксамид</p>	414,25	11
46	 <p><i>N</i>-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-7<i>H</i>-пурин-6-карбоксамид</p>	406,15	14
47	 <p><i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-6-(тиазол-5-ил)-3<i>H</i>-имидазо[4,5-<i>c</i>]пиридин-4-карбоксамид</p>	402,30	33

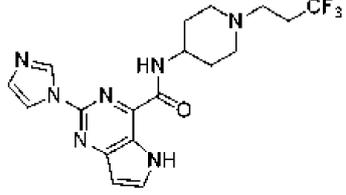
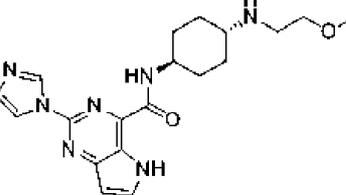
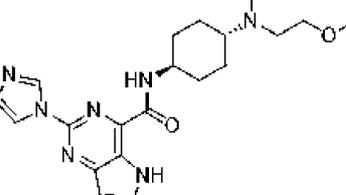
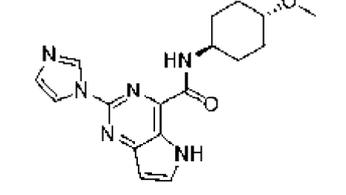
48	 <p><i>N</i>-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-5-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>c</i>]пиридин-7-карбоксамид</p>	405,20	16
49	 <p><i>N</i>-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)тиено[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	422,15	18
50	 <p><i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-Метоксиэтокси)циклогексил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	419,20	20

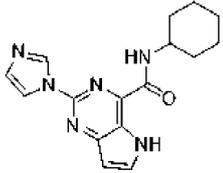
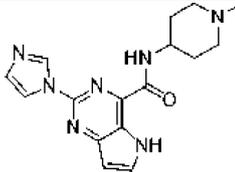
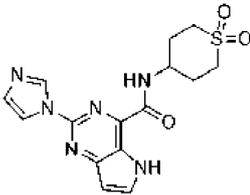
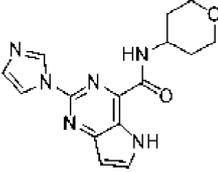
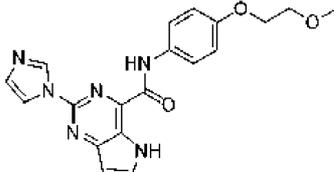
Примеры в табл. 2 получали путем сочетания Int-A2 с соответствующим амином в соответствии со способом, описанным для примера 7 или примера 4, стадия 1. Там, где указано, соответствующий Вос-защищенный амин сочетали с Int-A2 в соответствии с методикой, описанной либо в примере 7, либо в примере 4, стадия 1. Вос-группу затем удаляли в соответствии с методикой, описанной в примере 19, стадия 9.

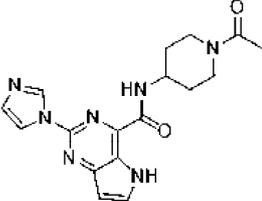
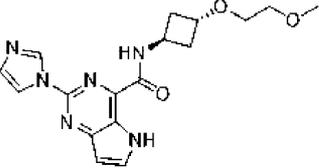
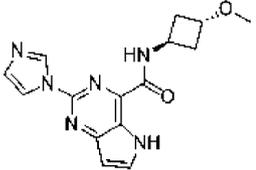
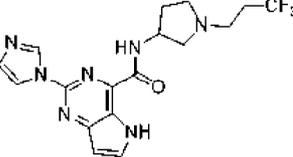
Таблица 2

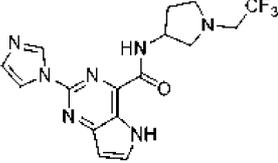
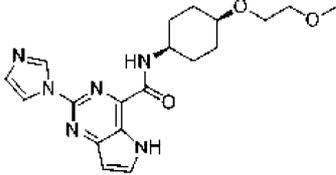
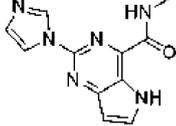
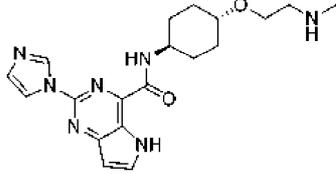
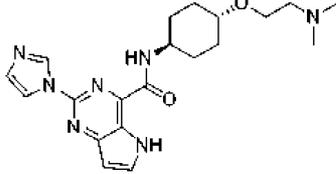
Пример №	Структура	МС (M+H) ⁺	Получено в соответствии с Примером №

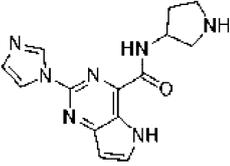
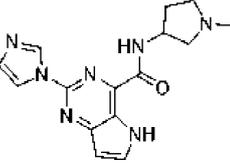
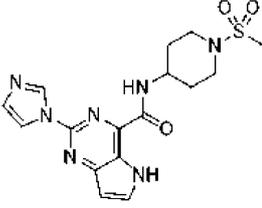
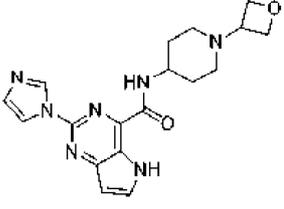
51	 <p data-bbox="464 423 1000 490">N-(2-Фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	405,20	7
52	 <p data-bbox="496 696 975 801">2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	394,30	7
53	 <p data-bbox="496 1010 975 1115">2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	370,10	7
54	 <p data-bbox="496 1323 975 1386">2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	312,25	7 (Вос- защищенны й амин)

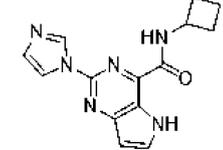
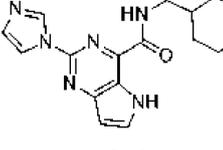
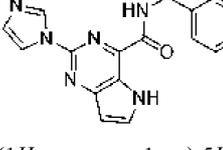
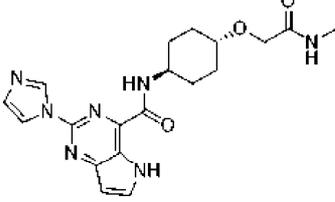
55	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	408,25	4
56	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-((2-метоксиэтил)амино)циклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	384,25	7
57	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)циклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	398,35	7
58	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метоксициклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	341,25	4

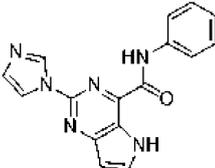
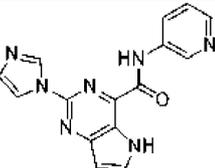
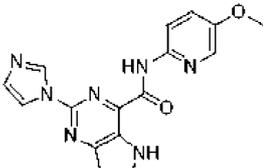
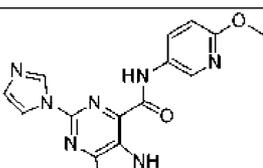
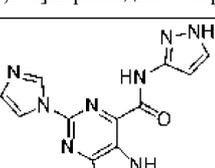
59	 <p><i>N</i>-циклогексил-2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	311,10	7
60	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-метилпиперидин-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	326,10	4
61	 <p><i>N</i>-(1,1-Диоксидотетрагидро-2<i>H</i>-тиопиран-4-ил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	361,10	7
62	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	313,10	7
63	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(4-(2-метоксиэтокси)фенил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	379,15	7

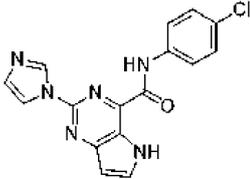
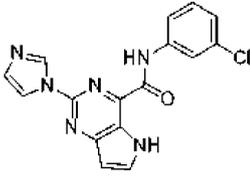
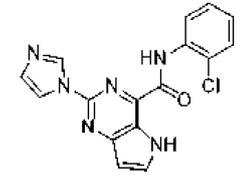
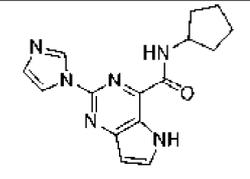
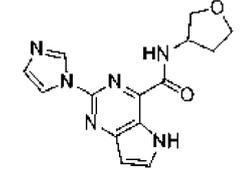
	5 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид		
64	 <p><i>N</i>-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	354,15	7
65	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-(2-метоксиэтоксид)циклобутил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	357,10	7
66	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,3<i>r</i>)-3-метоксициклобутил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	313,05	7
67	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-(3,3,3-трифторпропил)пирролидин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	394,15	7

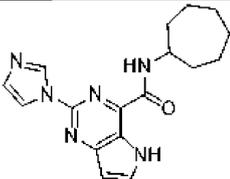
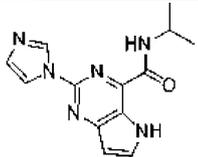
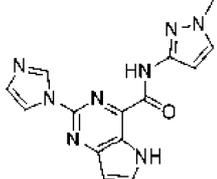
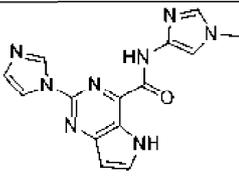
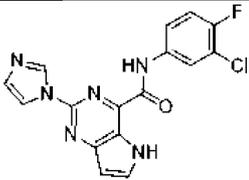
68	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	380,15	7
69	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	385,15	7
70	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-метил-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	243,00	7
71	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-(метиламино)этокси)циклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	384,15	7 (Вос- защищенны й амин)
72		398,30	7

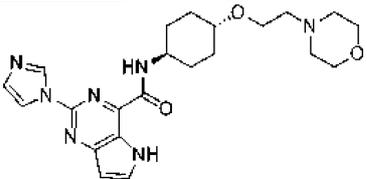
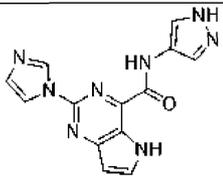
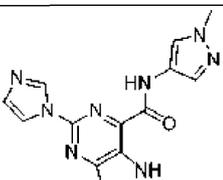
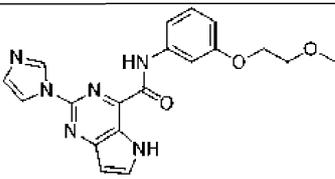
	<i>N</i> -((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-(Диметиламино)этокси)циклогексил)-2-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)-5 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид		
73	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(пирролидин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	298,25	4
74	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-метилпирролидин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	312,05	7
75	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	390,05	7
76	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	368,15	7

77	 <p><i>N</i>-Циклобутил-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	283,10	7
78	 <p><i>N</i>-(Циклогексилметил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	325,10	7
79	 <p><i>N</i>-Бензил-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	319,20	7
80	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	398,20	7
81	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(пиридин-2-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	306,10	7

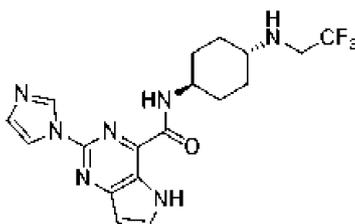
82	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-фенил-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	305,05	7
83	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(пиридин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	306,10	7
84	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(5-метокси-пиридин-2-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	336,10	7
85	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(6-метокси-пиридин-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	336,10	7
86	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	295,10	7

87	 <p><i>N</i>-(4-Хлорфенил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	339,05	7
88	 <p><i>N</i>-(3-Хлорфенил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	339,10	7
89	 <p><i>N</i>-(2-Хлорфенил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	339,00	7
90	 <p><i>N</i>-Циклопентил-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	297,10	7
91	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(тетрагидрофуран-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	299,05	7

92	 <p><i>N</i>-Циклогептил-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	325,10	7
93	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-изопропил-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	271,10	7
94	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-3-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	309,05	7
95	 <p>2-(1<i>H</i>-Имидазол-1-ил)-<i>N</i>-(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-4-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	309,15	7
96	 <p><i>N</i>-(3-Хлор-4-фторфенил)-2-(1<i>H</i>-имидазол-1-ил)-5<i>H</i>-пирроло[3,2-<i>d</i>]пиримидин-4-карбоксамид</p>	357,05	7

97	 <p>2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-морфолиноэтоксид)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	440,25	7
98	 <p>2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	295,10	7
99	 <p>2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	309,05	7
100	 <p>2-(1H-Имидазол-1-ил)-N-(3-(2-метоксиэтоксид)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	379,20	7

Пример 101: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)карбамат.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (687 мг, 3 ммоль, 1 экв.), ТЗР (3,82 г, 50% в EtOAc, 12 ммоль, 4 экв.), ДИПЭА (348 мг, 12 ммоль, 4 экв.) и трет-бутил ((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (642 мг, 3 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества дополнительно очищали суспендированием в ACN с последующим фильтрованием, промыванием ACN и сушкой в печи с получением указанного соединения (495 мг, 39%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 426,25.

Стадия 2: N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)карбамата (475 мг, 1,12 ммоль, 1,00 экв.) и ТФА (1,5 мл) в ДХМ (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Значение pH данного раствора довели до 8

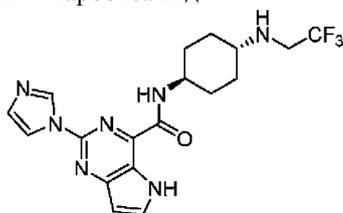
водным раствором NaHCO_3 . Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ с получением указанного соединения (290 мг, 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,20.

Стадия 3: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

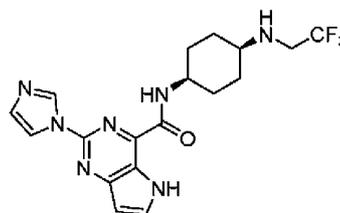
Раствор N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (270 мг, 0,831 ммоль, 1 экв.), 2,2,2-трифторацетальдегида (244 мг, 2,49 ммоль, 3,00 экв.), HOAc (49 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (235 мг, 0,83 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Добавляли NaBH_3CN (103 мг, 1,66 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$. После упаривания неочищенные твердые вещества дополнительно очищали суспендированием в воде, фильтрованием и промыванием водой с получением указанного соединения (147 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,69 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,97-3,81 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,39-2,25 (уш, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,87-1,68 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,17-1,04 (м, 2H).

Пример 101 также может быть получен в соответствии со следующей методикой: Пример 101: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и

Пример 102: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Пример 101



Пример 102

Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (2 г, 8,7 ммоль, 1 экв.), ТЗР (11,1 г, 50% в EtOAc , 34,8 ммоль, 4 экв.), ДИПЭА (4,5 г, 34,8 ммоль, 4 экв.) и 4-аминоциклогексан-1-она (983 мг, 8,7 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ с последующим упариванием с получением указанного соединения (984 мг, 35%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324,15.

Стадия 2: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

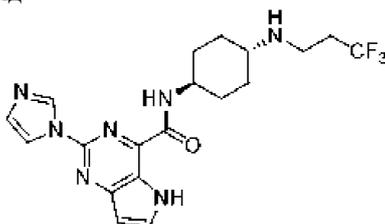
Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (1,3 г, 4 ммоль, 1 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1-амина (792 мг, 8 ммоль, 2,00 экв.), HOAc (360 мг, 4 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,14 г, 4 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли NaBH_3CN (496 мг, 8 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (60:40) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонок: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN ; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33% В до 63% В за 7 мин; 254 нм с получением указанных соединений со временами удержания 5,68 мин (пример 101) и 6,33 мин (пример 102).

Пример 101: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (320 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,00 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,69 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,97-3,81 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,56-2,51 (м, 1H), 2,39-2,25 (уш, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,87-1,68 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,17-1,04 (м, 2H).

Пример 102: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (166 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,02 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,71 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,80 (с, 1H), 2,33-

2,20 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,85-1,73 (м, 2H), 1,61-1,57 (м, 4H).

Пример 103: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)карбамат.

Раствор этил 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил ((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (833 мг, 3,89 ммоль, 2,00 экв.) и AlMe_3 (1 моль/л в н-гептане, 5,9 мл, 5,832 ммоль, 3 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при 80°C. После завершения реакцию гасили MeOH (150 мл). Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали EtOAc /петролейный эфир (2:1) с получением указанного соединения (263 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426,20.

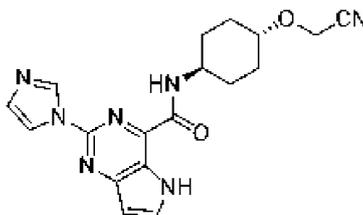
Стадия 2: N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор трет-бутил ((1r,4r)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)карбамата (263 мг, 0,618 ммоль, 1,00 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (4 моль/л, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученную смесь упаривали с получением указанного соединения (251 мг, выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,30.

Стадия 3: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Смесь N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (150 мг, 0,416 ммоль, 1,00 экв.), 1,1,1-трифтор-3-йодпропана (186 мг, 0,831 ммоль, 2,00 экв.) и Cs_2CO_3 (406,15 мг, 1,247 ммоль, 3,00 экв.) в ACN (6 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч на масляной бане. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ с получением указанного соединения (35 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,08-12,04 (уш, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,88 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,95-3,82 (уш, 1H), 3,32-3,30 (м, 1H), 2,77 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,45-2,31 (м, 3H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H).

Пример 104: N-((1r,4r)-4-(цианометокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)ацетамид.

Раствор 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)уксусной кислоты (2,00 г, 5,14 ммоль, 1,00 экв.), NATU (2,93 г, 7,71 ммоль, 1,50 экв.), ДИПЭА (2,66 г, 20,57 ммоль, 4,00 экв.) и NH_4Cl (825 мг, 15,42 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После упаривания в вакууме неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ с получением указанного соединения (1,27 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,15.

Стадия 2: 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)ацетамид.

В атмосфере водорода смесь 2-(((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)окси)ацетамида (1,23 г, 3,49 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (400 мг, 2,63 ммоль, 0,82 экв.), HOAc (1 мл) в EtOH (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (600 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 173,10.

Стадия 3: N-((1r,4r)-4-(2-амино-2-оксоэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.), NATU (249 мг, 0,66 ммоль, 1,50 экв.), ДИПЭА (282 мг, 2,2 ммоль, 5,00 экв.) и 2-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)окси)ацетамида (76 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при

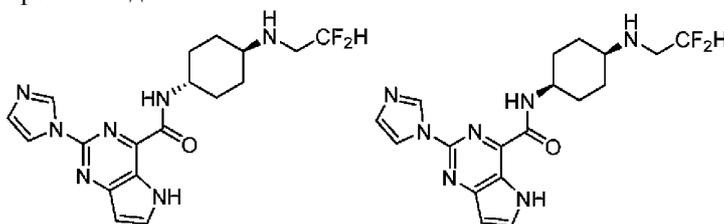
25°C в течение 1 ч. Неочищенный продукт упаривали под вакуумом и очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (52 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 384,15.

Стадия 4: N-((1r,4r)-4-(цианометокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида.

Раствор N-((1r,4r)-4-(2-амино-2-оксоэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида (42 мг, 0,11 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусного ангидрида (115 мг, 0,55 ммоль, 5,00 экв.) и пиридина (17 мг, 0,22 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь упаривали под вакуумом и очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN с получением указанного соединения (5 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 366,20. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,08 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,02 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,70 (дд, J=1,8, 1,8 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,10-3,81 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 2H), 2,01-1,83 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,52-1,28 (м, 2H).

Пример 105: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида и

пример 106: N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида



Пример 105

Пример 106

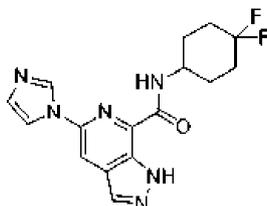
Стадия 1: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида и N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида (примеры 101-102, стадия 1; 194 мг, 0,599 ммоль, 1,00 экв), 2,2-дифторэтанамин (73 мг, 0,899 ммоль, 1,50 экв), HOAc (35,9 мг, 0,599 ммоль, 1,00 экв) и Ti(Oi-Pr)₄ (170 мг, 0,599 ммоль, 1,00 экв) в EtOH (7,00 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли NaBH₃CN (57 мг, 0,899 ммоль, 1,50 экв) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/ACN (63:37) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: Xselect CSH OBD 30*150 мм, 5 мкм. подвижная фаза А: вода/10 ммоль/л NH₄HCO₃, подвижная фаза В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В за 7 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 6,28 мин (пример 105) и 7,67 мин (пример 106).

Пример 105: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида (58 мг, выход 25%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 390,10 ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,91 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,23 (т, J=2,4 Гц, 1H), 8,02 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,13 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,20-5,70 (м, 1H), 4,01-3,80 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,28-1,12 (м, 2H).

Пример 106: N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамида (38 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 490,10. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,07 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,22 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,02 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,13 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,70 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,22-5,80 (м, 1H), 4,10-3,90 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,62-1,52 (м, 4H).

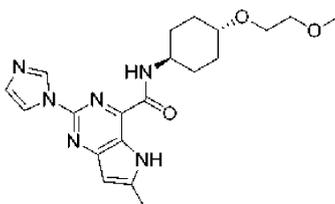
Пример 107: N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамида



Раствор 5-(имидазол-1-ил)-1H-пироло[3,4-c]пиримидин-7-карбоновой кислоты (100,00 мг, 0,436

ммоль, 1,00 экв.), ДИПЭА (169 мг, 1,309 ммоль, 3,00 экв.), НАТУ (199 мг, 0,524 ммоль, 1,20 экв.) и 4,4-дифторциклогексан-1-амин (59 мг, 0,436 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали и смесь очищали на колонке с силикагелем с использованием ДХМ/MeOH (93:7). Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ. Колонка: XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: вода/10 ммоль/л NH_4HCO_3 , В: АСН. Скорость потока: 60 мл/мин. Градиент: от 23% В до 53% В за 10 мин; 254 нм; с получением указанного соединения (65 мг, выход 43%) со временем удерживания 8,52 мин в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,85 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,84 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2,6$ Гц, 2H), 8,23 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,22-4,08 (м, 1H), 2,15-1,86 (м, 8H).

Пример 108: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-хлор-4-(1-этоксивинил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота раствор 2,4-дихлор-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (2,00 г, 9,899 ммоль, 1,00 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (3,93 г, 10,882 ммоль, 1,10 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,21 г, 0,297 ммоль, 0,03 экв.) в ДМФА (50 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Раствор охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным раствором KF (100 мл). Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Смесь объединяли и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органические слои объединяли и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (3/7) с получением (2,2 г, выход 94%) указанного соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 238,10.

Стадия 2. 4-(1-этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин.

В атмосфере азота смесь 2-хлор-4-(1-этоксивинил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (2,70 г, 11,359 ммоль, 1,00 экв.), 1H-имидазола (3,87 г, 56,846 ммоль, 5,00 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (1,18 г, 1,136 ммоль, 0,10 экв.), *t*-BuXPhos (0,96 г, 2,272 ммоль, 0,20 экв.), K_3PO_4 (4,82 г, 22,719 ммоль, 2 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Смесь упаривали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc:петролейный эфир (1:1) с получением (2,32 г, выход 76%) указанного соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270,15.

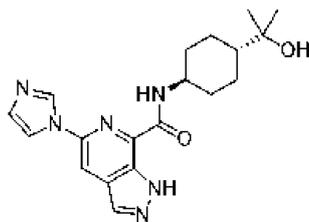
Стадия 3: этил 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат и 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Смесь 4-(1-этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (2,30 г, 8,540 ммоль, 1,00 экв.), KMnO_4 (1,08 г, 6,834 ммоль, 0,80 экв.) и NaIO_4 (3,65 г, 17,081 ммоль, 2 экв.) в диксане (100 мл) и воде (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением 1,2 г неочищенного сложного эфира. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272,13. Водную часть упаривали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением 600 мг указанной кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 244,10.

Стадия 4. 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор этил 2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (100,00 мг, 0,369 ммоль, 1,00 экв.), (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (70,25 мг, 0,405 ммоль, 1,10 экв.) и AlMe_3 (1 моль/л в *n*-гептане, 1,1 мл, 1,106 ммоль, 3 экв.) в толуоле (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Реакцию гасили MeOH. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием АСН/ H_2O (2/3) с последующей лиофилизацией с получением указанного соединения (66 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399,3. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,85 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,20 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,01-3,82 (м, 1H), 3,57 (д, $J=5,9$, 3,7 Гц, 2H), 3,44 (д, $J=5,9$, 3,7 Гц, 2H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,76-1,55 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 2H).

Пример 109: N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирроло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамид



Стадия 1: этил (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-карбоксилат.

Смесь этил (1r,4r)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата (3,00 г, 17,5 ммоль, 1,00 экв.), бензилбромида (6,30 г, 37,05 ммоль, 2,1 экв.) и K_2CO_3 (7,20 г, 52,174 ммоль, 3,00 экв.) в ACN (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и фильтровали с получением указанного соединения (3,4 г, выход 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 352,15.

Стадия 2: 2-((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)пропан-2-ол.

В атмосфере азота к раствору этил (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-карбоксилата (3,00 г, 8,547 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50,00 мл) по каплям при -10°C добавляли CH_3MgBr (3 моль/л, 8,5 мл, 25,424 ммоль, 3,00 экв.) на ледяной бане с солью и полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 3 ч. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл H_2O и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием EtOAc/петролейный эфир (1:4) с получением указанного соединения (2,6 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 338,15.

Стадия 3: 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ол.

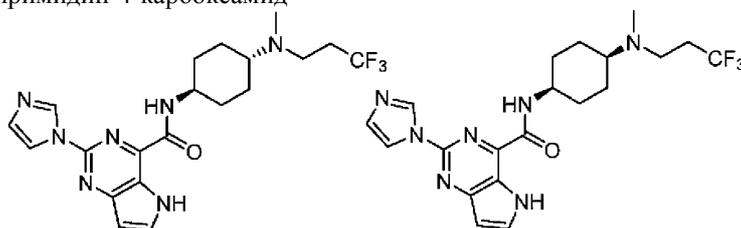
В атмосфере водорода смесь 2-((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)пропан-2-ола (2,6 г, 7,715 ммоль, 1,00 экв.) и $Pd(OH)_2/C$ (1,00 г, 7,142 ммоль, 1,1 экв.) в EtOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали с получением указанного соединения (1,16 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 158,20.

Стадия 4: N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоновой кислоты (290 мг, 1,266 ммоль, 1,00 экв.), 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (200 мг, 1,274 ммоль, 1,00 экв.), ДИПЭА (580,0 мг, 4,496 ммоль, 3,00 экв.) и NATU (616 мг, 1,621 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/ACN с получением указанного соединения (20 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 369,20; 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,80 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,33 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,19 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,98-3,81 (м, 1H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,63-1,45 (м, 2H), 1,26-1,07 (м, 3H), 1,07-1,02 (м, 6H).

Пример 110: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и

пример 111: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Пример 110

Пример 111

Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (примеры 101-102, стадия 1; 201 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), 3,3,3-трифторпропан-1-амин (105 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.), HOAc (37 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (176 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К полученному раствору добавляли $NaBH_3CN$ (58 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли параформальдегид (55 мг, 1,86 ммоль, 3 экв.) и $NaBH_3CN$ (117 мг, 1,86 ммоль, 3,00 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение еще 2 ч. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/ACN (65:35) и дополнительно очищали с помощью пре-

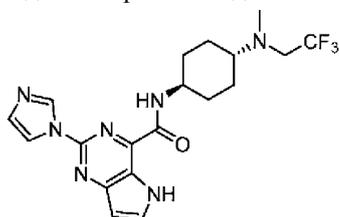
паративной ВЭЖХ со следующими условиями: (Колонка: XBridge Prep OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3 +0,1% NH_3OH), В: АСН. Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 37% В до 42% В за 10 мин; 220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,27 мин (пример 110) и 10,00 мин (пример 111).

Пример 110: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (22 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,25. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,01 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,98-3,80 (уш, 1H), 2,72-2,61 (м, 3H), 2,53-2,38 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 3H), 1,98-1,90 (м, 2H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,70-1,51 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 2H).

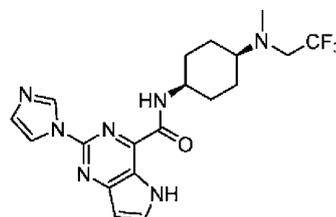
Пример 111: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (9 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,25. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,80 (уш, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,18-3,99 (уш, 1H), 3,66-3,50 (м, 1H), 2,90-2,70 (м, 2H), 2,50-2,33 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,02-1,80 (м, 4H), 1,77-1,40 (м, 4H).

Пример 112: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и

пример 113: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Пример 112



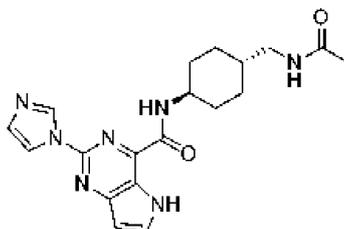
Пример 113

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (примеры 101-102, стадия 1; 150 мг, 0,462 ммоль, 1,00 экв.), 2,2,2-трифторэтан-1-амина (69 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв.), HOAc (28 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (132 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв) в EtOH (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. К полученному раствору добавляли NaBH_3CN (44 мг, 0,69 ммоль, 1,50 экв) и смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. Добавляли параформальдегид (100 мг, 1,105 ммоль, 3,00 экв) и NaBH_3CN (69 мг, 1,105 ммоль, 3,00 экв) и смесь перемешивали при 55°C в течение еще 1 ч. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (50:50) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: Xselect CSH F-pheny OBD, 19x250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода/10 ммоль/л NH_4HCO_3 , В: MeOH . Скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 67% В до 81% В за 7 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 6,23 мин (пример 112) и 7,00 мин (пример 113).

Пример 112: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (24 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,79 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,18 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,12 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,10 (уш, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 2,73-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,62-1,54 (м, 4H).

Пример 113: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (5 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422,20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,70 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,05 (уш, 1H), 3,25-3,10 (м, 2H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 2H).

Пример 114: N-((1r,4r)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил (((1r,4r)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)метил)карбамат.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (201 мг, 0,876 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил (((1г,4г)-4-аминоциклогексил)метил)карбамата (200 мг, 0,876 ммоль, 1,00 экв.), ДИПЭА (340 мг, 2,628 ммоль, 3,00 экв.) и НАТУ (500 мг, 1,314 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (170 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 440,15.

Стадия 2: N-((1г,4г)-4-(аминометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

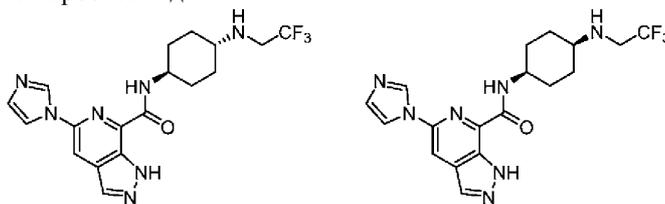
Раствор трет-бутил (((1г,4г)-4-(2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамидо)циклогексил)метил)карбамата (160 мг, 0,364 ммоль, 1,00 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (4 моль/л, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (110 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 340,15.

Стадия 3: N-((1г,4г)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор N-((1г,4г)-4-(аминометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (100 мг, 0,295 ммоль, 1,00 экв.), ТЭА (60 мг, 0,589 ммоль, 2,00 экв.), уксусного ангидрида (60 мг, 0,589 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного соединения (27 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 382,20; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,92 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,02 (т, J=3,5, 2,6 Гц, 1H), 7,83 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,71 (дд, J=3,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 2,95 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 1H), 1,12-0,95 (м, 2H).

Пример 115: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид и

пример 116: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид



Пример 115

Пример 116

Стадия 1: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоновой кислоты (500 мг, 2,182 ммоль, 1,00 экв.), ДИПЭА (846 мг, 6,545 ммоль, 3,00 экв.), 4-аминоциклогексан-1-он гидрохлорида (494 мг, 4,363 ммоль, 2,00 экв.) и НАТУ (995 мг, 2,618 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием ДХМ/MeOH (92:8), с получением 1,5 г указанного соединения в виде неочищенного коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 325,10.

Стадия 2: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид и 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид.

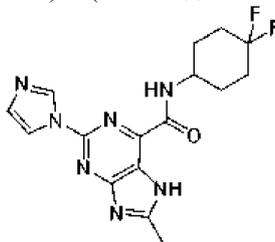
Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид (200 мг, 0,617 ммоль, 1,00 экв.), $Ti(Oi-Pr)_4$ (175 мг, 0,617 ммоль, 1,00 экв.), AcOH (37 мг, 0,617 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2,2-трифторэтан-1-амина (122 мг, 1,233 ммоль, 2,00 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при комнатной температуре добавляли $NaBH_3CN$ (78 мг, 1,233 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение еще 1 ч на масляной бане. Полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием ДХМ/MeOH (97:3). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Xselect CSH OBD 30*150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: Вода/10 ммоль/л NH_4HCO_3 , В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин; Градиент: от 26% В до 48% В за 8 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,37 мин (Пример 115) и 10,27 мин (Пример 116).

Пример 115: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид (54 мг, выход 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 408,20. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,79 (с, 1H), 8,88 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,19 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,2 Гц, 1H), 3,97-3,81 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H),

2,45-2,39 (м, 1Н), 2,30-2,17 (м, 1Н), 2,01-1,90 (м, 2Н), 1,90-1,82 (м, 2Н), 1,70-1,50 (м, 2Н), 1,21-1,01 (м, 2Н).

Пример 116: 5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1Н-пирозоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (16 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 408,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,81 (с, 1Н), 8,85 (т, $J=1,1$ Гц, 1Н), 8,65 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 8,34 (д, $J=4,9$ Гц, 2Н), 8,18 (т, $J=1,4$ Гц, 1Н), 7,13 (т, $J=1,2$ Гц, 1Н), 4,01-3,81 (м, 1Н), 3,24-3,11 (м, 2Н), 2,75-2,70 (м, 1Н), 2,25-2,19 (м, 1Н), 1,99-1,82 (м, 2Н), 1,70 (м, 2Н), 1,64-1,58 (м, 4Н).

Пример 117: N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-8-метил-7Н-пурин-6-карбоксамид



Стадия 1: 2-хлор-6-(1-этоксивинил)-8-метил-7Н-пурин.

В атмосфере азота смесь 2,6-дихлор-8-метил-7Н-пурина (1,00 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.), трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,95 г, 5,4 ммоль, 1,1 экв.) и $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,035 г, 0,05 ммоль, 0,01 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50 мл $EtOAc$ и 100 мл насыщенного солевого раствора. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Слои разделяли и водную часть экстрагировали $EtOAc$ (2×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали (20-100% $EtOAc$ /гексан) с получением указанного соединения (0,45 г, выход 38%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 239,1.

Стадия 2: 6-(1-этоксивинил)-2-имидазол-1-ил-8-метил-7Н-пурин.

В атмосфере азота смесь 2-хлор-6-(1-этоксивинил)-8-метил-7Н-пурина (0,45 г, 1,88 ммоль, 1,0 экв.), 1Н-имидазола (0,39 г, 5,65 ммоль, 3 экв.), CuI (0,11 г, 0,57 ммоль, 0,3 экв.) и CS_2CO_3 (1,23 г, 3,77 ммоль, 2 экв.) в НМП (2 мл) перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 25 мл $EtOAc$ и 25 мл насыщенного солевого раствора. Нерастворимые твердые вещества отфильтровывали. Слои разделяли и водный слой экстрагировали $EtOAc$ (2×25 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали (25-100% $EtOAc$ /гексан) с получением указанного соединения (0,7 г, выход 100%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 271,1.

Стадия 3: этил 2-имидазол-1-ил-8-метил-7Н-пурин-6-карбоксилат.

К раствору 6-(1-этоксивинил)-2-имидазол-1-ил-8-метил-7Н-пурина (0,4 г, 1,48 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли раствор $NaIO_4$ (0,95 г, 4,44 ммоль, 3 экв.) в H_2O (10 мл), затем $KMnO_4$ (0,093 г, 0,59 ммоль, 0,40 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь фильтровали и твердые вещества промывали $EtOAc$ и водой. Фильтрат упаривали и затем экстрагировали $EtOAc$. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,16 г, выход 39%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 273,0.

Стадия 4: N-(4,4-дифторциклогексил)-2-имидазол-1-ил-8-метил-7Н-пурин-6-карбоксамид.

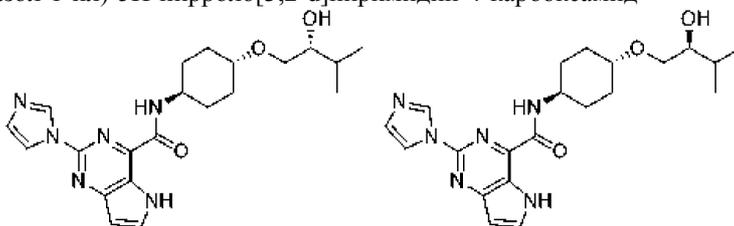
Раствор этил 2-имидазол-1-ил-8-метил-7Н-пурин-6-карбоксилата (105 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), 4,4-дифторциклогексанамин (73 мг, 0,54 ммоль, 1,4 экв.) и $DABAL-Me_3$ (99 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения реакцию гасили 5 мл $EtOAc$ и 2 мл $MeOH$. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 15 мл насыщенного водного раствора тартрата калия-натрия и реакционную смесь перемешивали еще в течение 30 мин. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток помещали в ДХМ, обрабатывали ультразвуком и твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией с получением указанного соединения (18 мг, выход 13%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 362,2. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 13,07-13,31 (м, 1Н), 8,99 (уш д, $J=6,85$ Гц, 1Н), 8,93 (с, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 4,05-4,17 (м, 1Н), 2,64 (с, 3Н), 1,85-2,16 (м, 8Н).

Пример 118: N-[4-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-2-имидазол-1-ил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Раствор метил 2-имидазол-1-ил-5Н-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксилата (56 мг, 0,23 ммоль, 1,00 экв), 2-(4-аминофенил)-2-метил-пропаннитрила (44 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв), DABAL- Me_3 (70 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв) в толуоле (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакцию гасили 5 мл EtOAc и 2 мл MeOH . После перемешивания в течение 30 мин добавляли 15 мл насыщенного водного раствора тартрата калия-натрия и реакционную смесь перемешивали еще в течение 30 мин. Полученные твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией, промывали EtOAc и водой, затем сушили под высоким вакуумом с получением указанного соединения (45 мг, выход 52%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372,2. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,26 (уш с, 1H), 10,80 (уш с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, $J=3,42$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,80$ Гц, 2H), 7,14 (с, 1H), 6,75 (д, $J=2,93$ Гц, 1H), 1,71 (с, 6H).

Примеры 119а и 119b: N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-3-метилбутокс)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-3-метилбутокс)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид

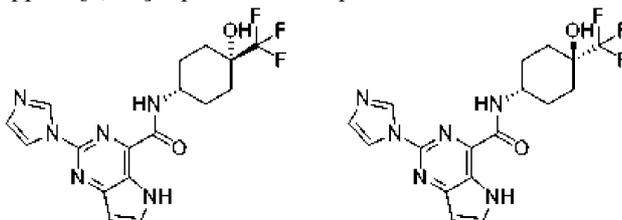


Рацемическое соединение получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 7. Рацемическое соединение дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRALPAK IA, 2x25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: гексан/8 ммоль/л NH_3 MeOH , В: EtOH . Скорость потока: 18 мл/мин; градиент: поддержание 50% В в течение 24 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 16,687 мин (пример 119а) и 20,708 мин (пример 119b). Абсолютная стереохимия примеров 119а и 119b не была подтверждена.

Пример 119а: выделяли в виде белого твердого вещества (4,8 мг, выход 2,34%) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,03 (т, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,40 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,71-1,55 (м, 4H), 1,35-1,29 (м, 3H), 0,92-0,86 (м, 6H).

Пример 119b: выделяли в виде белого твердого вещества (5,0 мг, выход 2,44%) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413,20. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,91 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,03 (т, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,71 (д, $J=3,3$, 1,3 Гц, 1H), 4,39 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 3H), 1,72-1,58 (м, 3H), 1,36-1,17 (м, 3H), 0,91-0,82 (м, 6H).

Примеры 120а и 120b: N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-4-карбоксамид



Смесь транс-/цис- соединения получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 23, стадия 4. Смесь транс-/цис-изомеров дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: вода/10 ммоль/л NH_4HCO_3 , В: ACN . Скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 58% В за 7 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 8,58 мин (пример 120а) и 9,63 мин (пример 120b). Абсолютная стереохимия примеров 120а и 120b не была подтверждена.

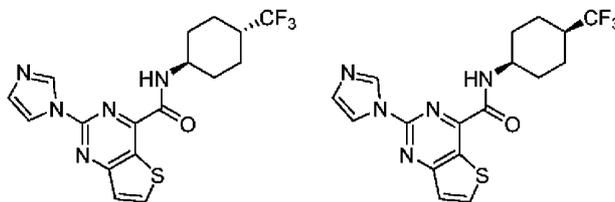
Пример 120а: выделяли в виде белого твердого вещества (15,7 мг, выход 10%) ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,86 (с, 1H), 8,70 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03 (д, $J=3,1$ Гц,

1H), 7,14 (с, 1H), 6,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,14 (уш, 1H), 1,97-1,88 (м, 6H), 1,62-1,59 (м, 2H)

Пример 120b: выделяли в виде белого твердого вещества (4,9 мг, выход 3%) ЖХ-МС: [M+H]⁺ 395,20. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 9,08 (д, J=8,6 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,01 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (д, J=3,1 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,03-3,93 (м, 1H), 2,07-1,61 (м, 8H).

Пример 121: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и

пример 122: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Пример 121

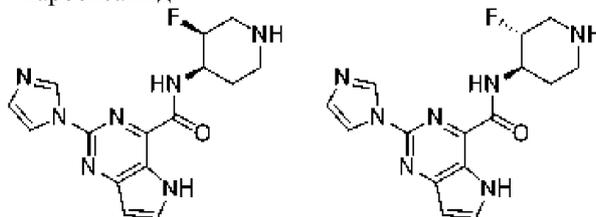
Пример 122

Смесь цис-/транс- изомеров получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 10. Смесь транс-/цис-изомеров очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: вода/10 ммоль/л NH₄HCO₃, В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% В до 65% В за 7 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,03 мин (пример 121) и 9,50 мин (пример 122).

Пример 121: Выделяли в виде белого твердого вещества (19,6 мг, выход 8,14%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 396,15. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,66 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 2,35-2,20 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 2H), 1,73-1,55 (м, 2H), 1,50-1,33 (м, 2H).

Пример 122: Выделяли в виде белого твердого вещества (5,2 мг, выход 2,16%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 396,15. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,93 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,18 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,10-4,09 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,78-1,73 (м, 6H).

Примеры 123а и 123b: N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и N-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

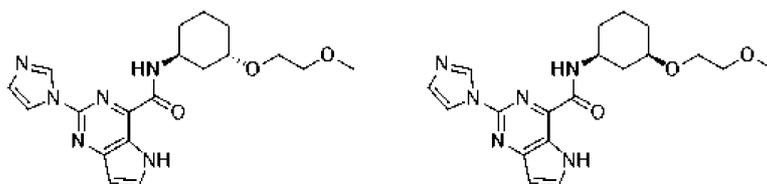


Смесь цис-/транс- изомеров получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 101. Неочищенный материал дополнительно очищали препаративной хроматографией с получением цис- и транс-изомеров по отдельности в виде рацематов. (Колонка: XBridge Prep OBD C18, 30*150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: А: вода/10 ммоль/л NH₄HCO₃, В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 3% В до 33% В за 10 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,13 мин (пример 123а) и 9,62 мин (пример 123b). Абсолютная стереохимия примеров 123а и 123b не была подтверждена.

Пример 123а: выделяли в виде светло-желтого твердого вещества (21,0 мг, выход 17,1%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 330,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 8,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,13 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,75 (д, J=50,8 Гц, 1H), 4,31-4,15 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 1H), 1,72-1,59 (м, 1H).

Пример 123b: выделяли в виде белого твердого вещества (12,5 мг, выход 10,2%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 330,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 9,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,24 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,72 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,80-4,64 (м, 1H), 4,20-4,05 (м, 1H), 3,33-3,21 (м, 2H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,61-2,49 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,79-1,65 (м, 1H).

Примеры 124а и 124b: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3S)-3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3R)-3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

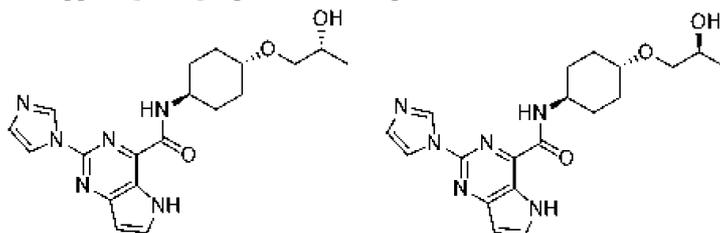


Смесь цис-/транс-изомеров получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 23, стадия 4, и неочищенный материал дополнительно очищали препаративной хроматографией с получением транс-/цис-изомеров по отдельности в виде рацематов. (Колонка: CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза: А: гексан/8 моль/л NH₃-MeOH, В: EtOH. Скорость потока: 18 мл/мин; градиент: поддержание 50% В в течение 15 мин; 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 5,974 мин (пример 124а) и 10,422 мин (пример 124б). Абсолютная стереохимия примеров 124а и 124б не была подтверждена.

Пример 124а: выделяли в виде белого твердого вещества (18,6 мг, выход 2,65%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,20. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 9,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,81-6,62 (м, 1H), 4,10-3,90 (м, 1H), 3,73-3,55 (м, 2H), 3,48-3,30 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 2,19-2,30 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,61-1,42 (м, 2H), 1,43-1,21 (м, 1H), 1,19-1,04 (м, 1H).

Пример 124б: выделяли в виде белого твердого вещества (20,9 мг, выход 3,10%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,20. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 9,02 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,71-6,74 (м, 1H), 4,18-3,90 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 2H), 3,45-3,39 (м, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,31-2,10 (м, 1H), 2,10-1,92 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 2H), 1,65-1,10 (м, 4H).

Примеры 125а и 125б: N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

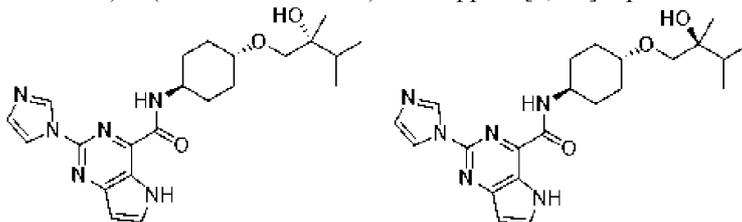


Рацемическую смесь получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 7 и неочищенный материал очищали хиральной хроматографией (Колонка: CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: гексан/8 ммоль/л NH₃ MeOH, В: EtOH. Скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 15 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 10,547 мин (пример 125а) и 14,351 мин (пример 125б). Абсолютная стереохимия примеров 125а и 125б не была подтверждена.

Пример 125а: выделяли в виде белого твердого вещества (14,2 мг, выход 9,2%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,03 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,95 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,30 (т, J=1,4 Гц, 1H), 8,05 (т, J=3,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=3,1, 1,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,08-3,90 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,40-3,20 (м, 3H), 2,20-2,06 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,38-1,18 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 125б: выделяли в виде белого твердого вещества (14,9 мг, выход 9,7%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 385,25. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,03 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,20 (т, J=1,4 Гц, 1H), 8,00 (т, J=3,1 Гц, 1H), 7,11 (т, J=1,2 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=3,1, 1,7 Гц, 1H), 4,48 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,01-3,80 (м, 1H), 3,74-3,61 (м, 1H), 3,35-3,16 (м, 3H), 2,06-1,99 (м, 2H), 1,88-1,79 (м, 2H, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,37-1,17 (м, 2H), 1,02 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Примеры 126а и 126б: N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



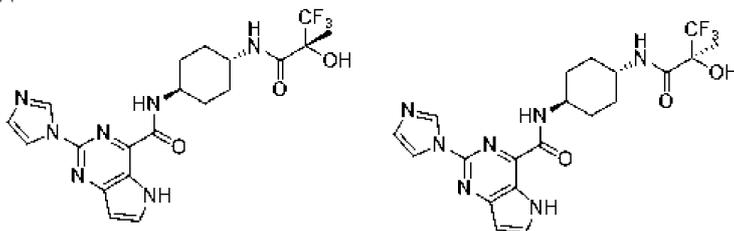
Рацемическую смесь получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 7 и неочищенный материал очищали хиральной хроматографией (Колонка: CHIRALPAK IA,

2*25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: МТБЭ/10 ммоль/л NH₃-МеОН, В: ЕтОН. Скорость потока: 15 мл/мин; градиент: поддержание 50% В в течение 18 мин; 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,139 мин (пример 126а) и 12,689 мин (пример 126б). Абсолютная стереохимия примеров 126а и 126б не была подтверждена.

Пример 126а: выделяли в виде белого твердого вещества (9,7 мг, выход 4,90%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 427,20. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,88 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,01 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 3,93-3,91 (м, 2Н), 3,31-3,21 (м, 2Н), 2,51-2,49 (м, 1Н), 2,15-2,01 (м, 2Н), 1,96-1,81 (м, 2Н), 1,79-1,58 (м, 3Н), 1,39-1,19 (м, 2Н), 0,99 (с, 3Н), 0,91-0,85 (м, 6Н).

Пример 126б: выделяли в виде белого твердого вещества (8,1 мг, выход 4,09%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 427,20. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 8,88 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 8,01 (т, J=3,0 Гц, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 3,93-3,81 (м, 2Н), 3,30-3,23 (м, 2Н), 2,52-2,45 (м, 1Н), 2,12-2,01 (м, 2Н), 1,91-1,81 (м, 2Н), 1,80-1,54 (м, 3Н), 1,38-1,20 (м, 2Н), 0,99 (с, 3Н), 0,90-0,85 (м, 6Н).

Примеры 127а и 127б: 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

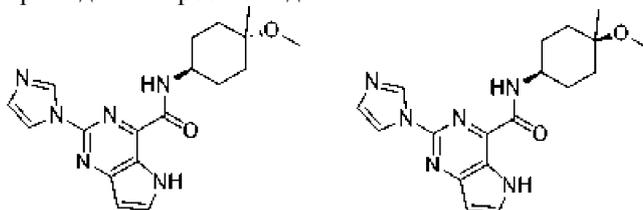


Рацемическую смесь получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 7 и неочищенный материал очищали хиральной хроматографией (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3*25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: гексан/8 ммоль/л NH₃-МеОН, В: ЕтОН. Скорость потока: 45 мл/мин; градиент: от 20% В до 20% В за 12 мин; 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 7,90 мин (пример 127а) и 10,80 мин (пример 127б). Абсолютная стереохимия Примеров 127а и 127б не была подтверждена.

Пример 127а: выделяли в виде белого твердого вещества (16,5 мг, выход 11%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 466,20. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (т, J=1,1 Гц, 1Н), 8,23 (т, J=1,4 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=1,6, 1,0 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 4,11-3,97 (м, 1Н), 3,84-3,71 (м, 1Н), 2,12-1,94 (м, 4Н), 1,81-1,63 (м, 2Н), 1,58-1,49 (м, 5Н).

Пример 127б: выделяли в виде белого твердого вещества (15,3 мг, выход 10%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 466,20. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,95 (т, J=1,1 Гц, 1Н), 8,23 (т, J=1,4 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=1,6, 1,0 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 4,11-3,97 (м, 1Н), 3,84-3,71 (м, 1Н), 2,03-1,90 (м, 4Н), 1,72-1,65 (м, 2Н), 1,58-1,49 (м, 5Н).

Примеры 128а и 128б: 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Смесь цис/транс изомеров получали в соответствии с методикой сочетания амидной связи, описанной в примере 7 и неочищенный материал очищали обращенно-фазовой хроматографией (колонка: Re-diSep Prep C18, 2*15 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: вода, В: АСN. Скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 20% В до 85% В за 20 мин; 214/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,4 мин (пример 128а) и 10,0 мин (пример 128б). Абсолютная стереохимия примеров 128а и 128б не была подтверждена.

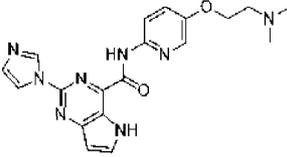
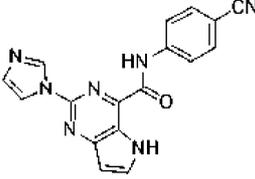
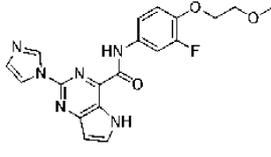
Пример 128а: выделяли в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 18%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 355,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (уш с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 8,81 (уш д, J=8,31 Гц, 1Н), 8,14-8,21 (м, 1Н), 8,00 (уш с, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 6,69 (д, J=2,93 Гц, 1Н), 3,88-4,00 (м, 1Н), 3,13 (с, 3Н), 1,65-1,86 (м, 6Н), 1,42-1,59 (м, 2Н), 1,22 (с, 3Н).

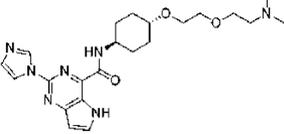
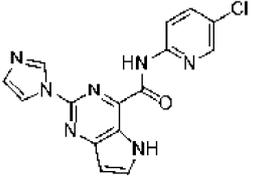
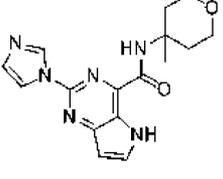
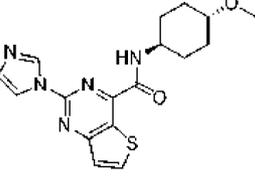
Пример 128б: выделяли в виде белого твердого вещества (24 мг, выход 22%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 355,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (уш с, 1Н), 8,97 (с, 2Н), 8,19-8,28 (м, 1Н), 7,98 (уш д, J=3,42 Гц, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 6,67 (д, J=3,42 Гц, 1Н), 3,84-3,98 (м, 1Н), 3,05-3,19 (м, 3Н), 1,76-1,92 (м, 4Н), 1,58

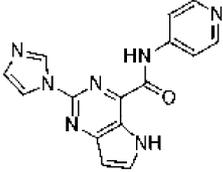
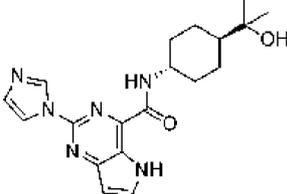
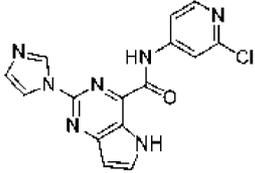
(уш дд, J=9,05, 4,16 Гц, 2H), 1,32-1,45 (м, 2H), 1,09 (с, 3H).

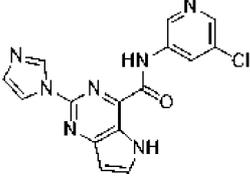
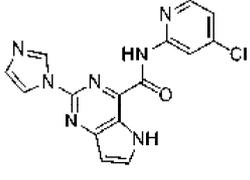
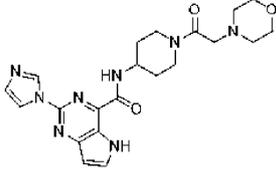
Следующие примеры в табл. 3 получали в соответствии со способами, описанными для предшествующих примеров.

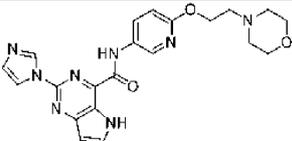
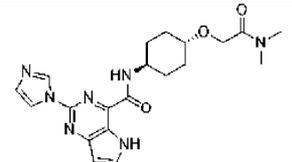
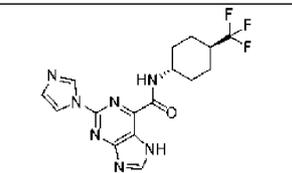
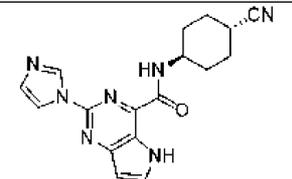
Таблица 3

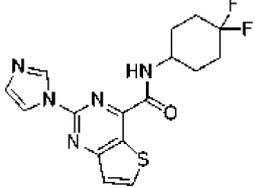
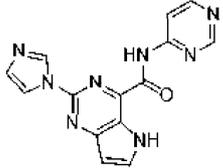
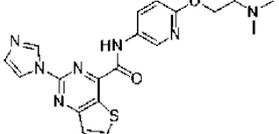
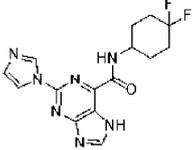
Пример №	Структура и название	МС (M+H) ⁺	Получено в соответствии с Примером №
129	 <p>N-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	393,10	23, Стадия 4
130	 <p>N-(4-цианофенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	330,10	7
131	 <p>N-(3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	397,10	7
132	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	339,20	7

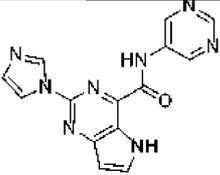
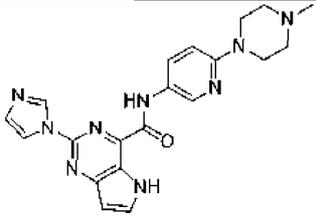
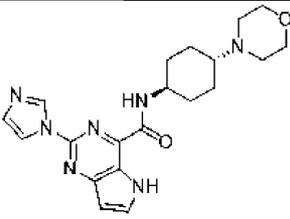
133	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	442,30	23, Стадия 4
134	 <p>N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	340,00	23, Стадия 4
135	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	327,20	7
136	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)гиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	358,05	23, Стадия 4

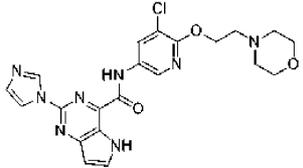
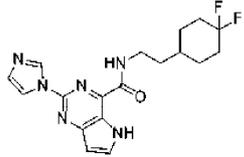
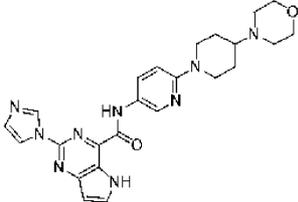
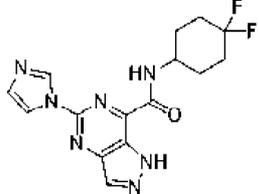
137	 <p>N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	340,00	23, Стадия 4
138	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	306,00	23, Стадия 4
139	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	369,20	23, Стадия 4
140	 <p>N-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	340,00	23, Стадия 4

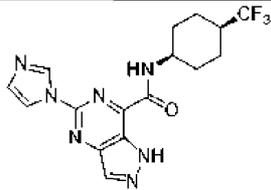
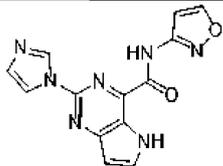
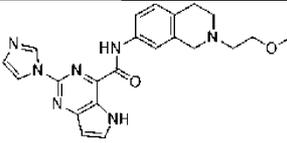
141	 <p>N-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	340,00	23, Стадия 4
142	 <p>N-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	339,95	23, Стадия 4
143	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	439,20	23, Стадия 4
144	 <p>N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	340,00	23, Стадия 4

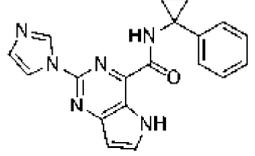
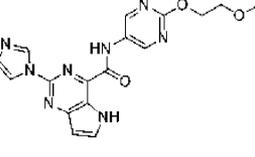
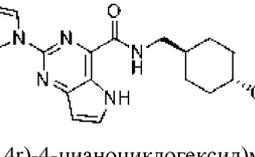
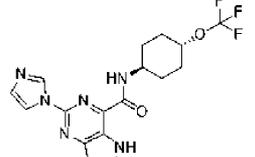
145	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	435,10	23, Стадия 4
146	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	412,15	23, Стадия 4
147	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-7H-пурин-6-карбоксамид</p>	380,4	7
148	 <p>N-((1r,4r)-4-цианоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	336,15	23, Стадия 4

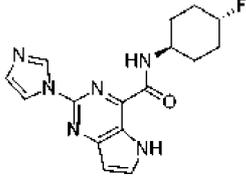
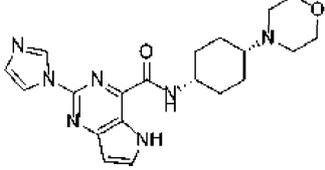
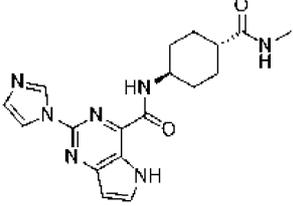
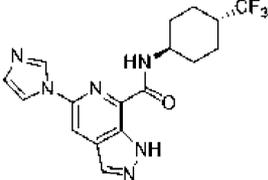
149	 <p>N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	364,10	7
150	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	307,05	23, Стадия 4
151	 <p>N-(6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	410,20	23, Стадия 4
152	 <p>N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-7H-пурин-6-карбоксамид</p>	348,4	7

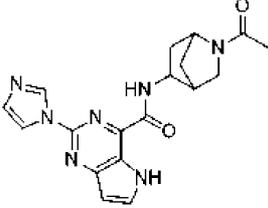
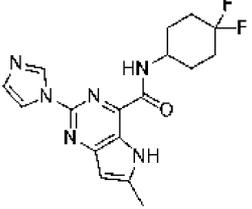
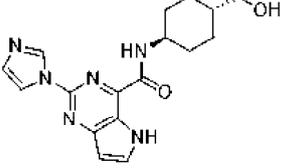
153	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	307,00	23, Стадия 4
154	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	404,15	23, Стадия 4
155	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-морфолиноциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	396,20	101

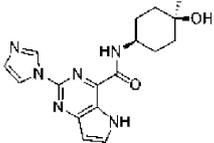
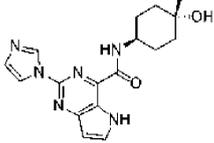
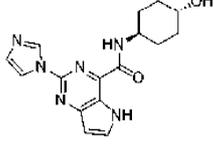
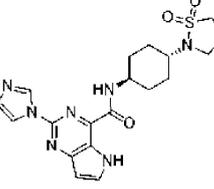
156	 <p>N-(5-хлор-6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	469,10	7
157	 <p>N-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	375,05	101, стадия 1
158	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	474,20	23, Стадия 4
159	 <p>N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	348,10	7

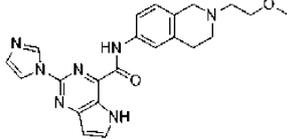
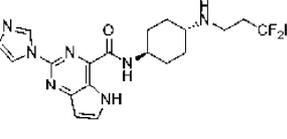
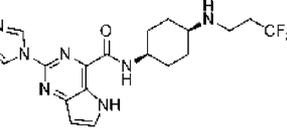
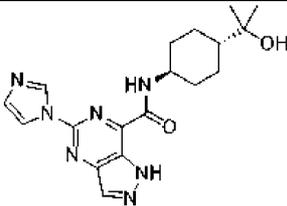
160	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	380,05	7
161	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	380,10	7
162	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	296,3	118
163	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	418,20	7

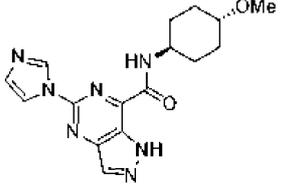
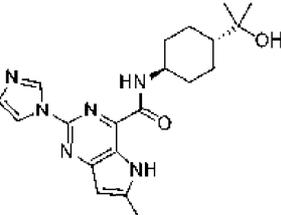
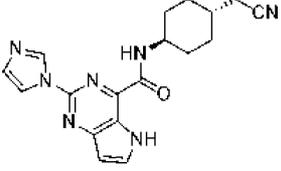
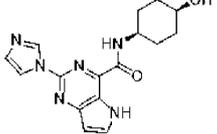
164	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-фенилциклопропил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	345,3 HATU	7
165	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтоксипиримидин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	381,15	118
166	 <p>N-(((1r,4r)-4-цианоциклогексил)метил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	350,20	101, стадия 1
167	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(((1r,4r)-4-(трифторметокси)циклогексил))-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	395,3	7

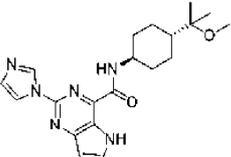
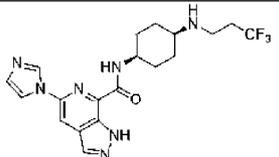
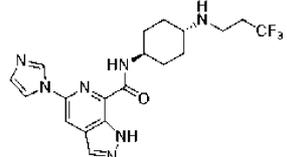
168	 <p>N-((1r,4r)-4-фторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	329,2	7
169	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-морфолиноциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	396,25	101
170	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	368,20	7
171	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-карбоксамид</p>	379,20	7

172	 <p>N-(2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	366,10	7
173	 <p>N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	361,05	101, стадия 1
174	 <p>N-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	341,10	23, Стадия 4

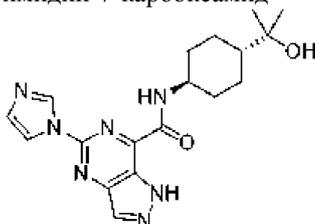
175	 <p>N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	341,3	7
176	 <p>N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	341,3	7
177	 <p>N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	327,2	7
178	 <p>N-((1r,4r)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	430,3	7

179	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	418,15	7
180	 <p>N-((1r,4r)-4-((3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	404,25	101
181	 <p>N-((1s,4s)-4-((3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	404,25	101
182	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	370,20	118

183	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	342,05	118
184	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	383,20	101, стадия 1
185	 <p>N-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	350,20	7
186	 <p>N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	327,2	7

187	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	383,2	7
188	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	422,20	115
189	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	422,20	115

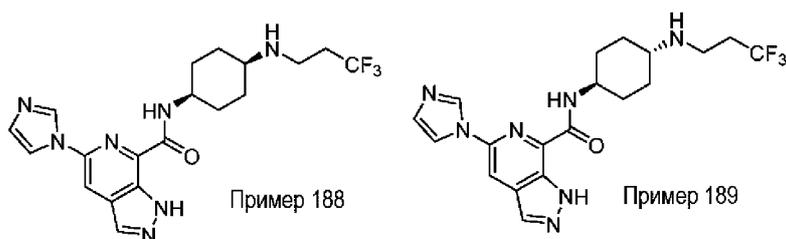
Подробный синтез примера 182: N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид



Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (Int-A4, 350 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.), 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (263 мг, 1,67 ммоль, 1,1 экв.), NATU (693,8 мг, 1,83 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (589,5 мг, 4,56 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт очищали на C18 силикагеле с H₂O/CH₃CN с получением указанного соединения (105,4 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 370,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,25 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,95-3,79 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 4H), 1,64-1,50 (м, 2H), 1,30-1,11 (м, 3H), 1,08 (с, 6H).

Подробный синтез примера 188: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид и

пример 189: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид.
 Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоновой кислоты (500 мг, 2,18 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (845,8 мг, 6,55 ммоль, 3 экв.), 4-аминоциклогексан-1-он гидрохлорида (493,7 мг, 4,36 ммоль, 2 экв.) и НАТУ (995,3 мг, 2,62 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметан/метанол (92:8), с получением 1,5 г указанного соединения в виде неочищенного коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 325,10.

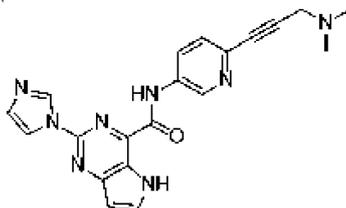
Стадия 2: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,4S)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид и 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид (200 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), $Ti(Oi-Pr)_4$ (175,3 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), CH_3COOH (37,0 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) и 3,3,3-трифторпропан-1-амина (139,5 мг, 1,23 ммоль, 2 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при комнатной температуре добавляли $NaBH_3CN$ (77,5 мг, 1,23 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 1 ч на масляной бане. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт наносили на колонку с силикагелем с элюированием дихлорметан/метанол (19:1). Неочищенный продукт очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK IA, 2x25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: гексан/8 ммоль/л NH_3 MeOH, подвижная фаза В: EtOH. Скорость потока: 16 мл/мин; градиент: 50% В в течение 15 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 1,480 мин (пример 188) и 2,068 мин (пример 189).

Пример 188: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,4S)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид (17,0 мг, выход 6,5%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 422,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,81 (с, 1H), 8,85 (т, J=3 Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,18 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,10 -3,96 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 3H), 2,46-2,34 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 3H), 1,70-1,53 (м, 6H).

Пример 189: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиримидин-7-карбоксамид (37,0 мг, выход 14,2%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 422,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,79 (с, 1H), 8,88 (т, J=3,0 Гц, 1H), 8,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,33 (д, J=4,5 Гц, 2H), 8,19 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,12 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,01 -3,87 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 2H), 2,48-2,25 (м, 3H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,70-1,52 (м, 2H), 1,24-1,06 (м, 2H).

Пример 190: N-(6-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)пиримидин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: N-(6-бромпиримидин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

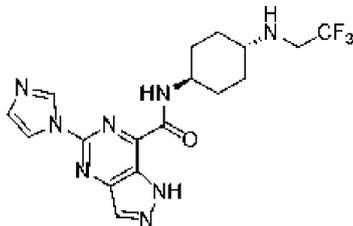
Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (200 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.), ТЗР (971,8 мг, 3,05 ммоль, 3,5 экв.), ДИПЭА (338,3 мг, 2,62 ммоль, 3 экв.) и 6-бромпиримидин-3-амина (151 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали ДХМ/MeOH (85:15) с получением указанного соединения (134 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 384,10.

Стадия 2: N-(6-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)пиримидин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

В атмосфере азота раствор N-(6-бромпиримидин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль, 1 экв.), ТЭА (0,4 мл, 0,36 ммоль, 1 экв.), CuI (4,9 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (18,3 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.) и N, N-диметилпроп-2-ин-1-амина (64,9 мг, 0,78 ммоль, 3 экв.) в ДМСО (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Полученную смесь упаривали.

ли под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля и элюировали ДХМ/МеОН (72:28) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения (12,8 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 387,20. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,33 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 2H), 8,09 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,16 (уш, 1H), 6,77 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,26 (с, 6H).

Пример 191: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил ((1R,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)карбамат.

Раствор трет-бутил ((1R,4R)-4-аминоциклогексил)карбамата (45 г, 210 ммоль, 1 экв.), 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (58,4 г, 252 ммоль, 1,2 экв.) и ДИПЭА (81,4 г, 629,93 ммоль, 3 экв) в CH_3CN (400 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (23%:77%) с получением указанного соединения (62,2 г, выход 99,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 296,17.

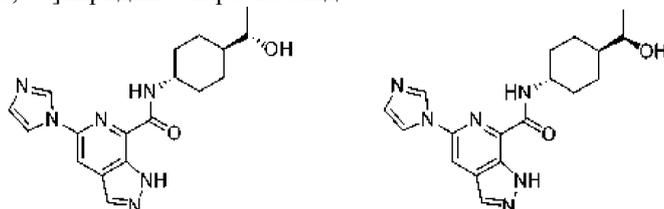
Стадия 2: (1R,4R)-N1-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин дигидрохлорид.

Раствор трет-бутил ((1R,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)карбамата (62,2 г, 209,9 ммоль, 1 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (1,0 л, 4 моль/л) перемешивали в течение ночи при 70°C. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт промывали 500 мл EtOAc. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (55,1 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали в дальнейшем без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 197,1.

Стадия 3: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4R)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,34 ммоль, 1 экв.), ТЗР (5,53 г, 50% в этилацетате, 17,38 ммоль, 4 экв.), ДИПЭА (2,25 г, 17,38 ммоль, 4 экв.) и (1R,4R)-N1-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин дигидрохлорида (1,403 г, 5,21 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом. Реакционную смесь очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (62/38). Собранные фракции упаривали под вакуумом для удаления большей части MeCN. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (1,104 г, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 409,10. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 14,23 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,03 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,23 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,53-2,41 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,22-1,08 (м, 2H).

Пример 192a и 192b: N-((1S,4R)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамид и N-((1R,4R)-4-((R)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамид



Стадия 1: этил (1R,4R)-4-(добензиламино)циклогексан-1-карбоксилат.

Раствор этил (1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилата (1,75 г, 10,22 ммоль, 1 экв.), (бромметил)бензола (3,67 г, 21,46 ммоль, 2,1 экв.) и K_2CO_3 (4,24 г, 30,66 ммоль, 3 экв) в MeCN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органические слои объединяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (3,43 г, 95%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 352,15.

Стадия 2: (1R,4R)-4-(добензиламино)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Раствор этил (1R,4R)-4-(добензиламино)циклогексан-1-карбоксилата (3,60 г, 10,24 ммоль, 1 экв), NaOH (0,82 г, 20,5 ммоль, 2 экв), H_2O (15 мл) в MeOH (60 мл) перемешивали при комнатной температуре

в течение 1 ч. Значение pH данного раствора доводили до 6 с помощью HCl (0,1 моль/л). Затем твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением указанного соединения (2,7 г, 81,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 324,15.

Стадия 3: (1r,4r)-4-(дибензиламино)-N-метокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид.

Раствор (1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (1,8 г, 5,57 ммоль, 1 экв.), N, O-диметилгидроксиламин гидрохлорида (0,54 г, 5,57 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (2,16 г, 16,7 ммоль, 3 экв.) и НАТУ (2,54 г, 6,68 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученный раствор разбавляли 30 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл EtOAc. Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением указанного соединения (1,22 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 367,15.

Стадия 4: 1-((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-он.

К раствору (1r,4r)-4-(дибензиламино)-N-метокси-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (1,22 г, 3,33 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли раствор бром(метил)магния в ТГФ (1,1 мл, 1,01 экв, 3 М) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 50 мл NH₄Cl (водн). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (823 мг, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 322,15.

Стадия 5: (S)-1-((1r,4S)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-ол и (R)-1-((1r,4R)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-ол.

Раствор 1-((1r,4r)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-она (800 мг, 2,49 ммоль, 1 экв.), NaBH₄ (282,5 мг, 7,47 ммоль, 3 экв.) в MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды. Полученный раствор упаривали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем (этилацетат/петролейный эфир, 30:70) с получением смеси указанных соединений (735 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 324,15.

Стадия 6: (S)-1-((1r,4S)-4-аминоциклогексил)этан-1-ол и (R)-1-((1r,4R)-4-аминоциклогексил)этан-1-ол.

Выдерживаемый в атмосфере водорода раствор (S)-1-((1r,4S)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-ола и (R)-1-((1r,4R)-4-(дибензиламино)циклогексил)этан-1-ола (700 мг, 2,16 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂/C (911,7 мг, 6,49 ммоль, 3 экв.) в EtOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенной смеси указанных соединений (246 мг, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 144,15.

Стадия 7: N-((1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид и N-((1R,4r)-4-((R)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор (S)-1-((1r,4S)-4-аминоциклогексил)этан-1-ола и (R)-1-((1r,4R)-4-аминоциклогексил)этан-1-ола (100 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.), 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (160 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (210,7 мг, 2,1 ммоль, 3 экв.) и НАТУ (318,6 мг, 0,84 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с H₂O/CH₃CN (33:67) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (0,5% 2 моль/л NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH; Скорость потока: 16 мл/мин; градиент: поддержание 50% В в течение 24 мин; 220/254 нм) Времена удержания: 15,427 мин (пример 192a) и 19,166 мин (пример 192b). Хиральная ВЭЖХ: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм. (гексан:ДХМ=3:1)(0,1%ДЭА):EtOH=50:50. Поток =1,0 мл/мин. Времена удержания: 2,902 мин (пример 192a) и 3,537 мин (пример 192b). Абсолютная стереохимия примера 192a и примера 192b не была подтверждена.

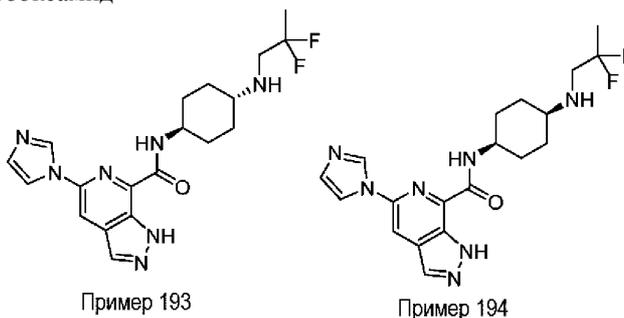
Пример 192a: (44,1 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 355,05. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,83 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,71 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,33 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,39 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,94-1,85 (м, 3H), 1,73-1,68 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 6H).

Пример 192b: (48,3 мг, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 355,05. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,83 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,22 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,34 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,98-3,81 (м, 1H), 3,39 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,25-1,07 (м, 6H).

Пример 193: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид

Пример 194: N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пир-

золо[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Пример 193

Пример 194

Стадия 1: трет-бутил (4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)карбамат.

Раствор трет-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (3,0 г, 14,07 ммоль, 1 экв), 2,2-дифторпропан-1-амин гидрохлорида (2,0 г, 15,47 ммоль, 1,1 экв), НОАс (845 мг, 14,07 ммоль, 1 экв) и $Ti(O-Pr)_4$ (4 г, 14,07 ммоль, 1 экв) в EtOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 1,5 ч. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (1,33 г, 21,1 ммоль, 1,5 экв) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с EtOAc с получением указанного соединения (4 г, 97%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 293,20.

Стадия 2: N1-(2,2-дифторпропил)циклогексан-1,4-диамин гидрохлорид.

Раствор трет-бутил (4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)карбамата (4 г, 13,68 ммоль, 1 экв.) в HCl в 1,4-диоксане (50 мл, 4 моль/л) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (3 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 193,20.

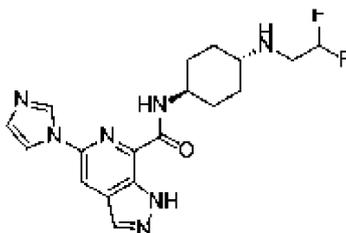
Стадия 3: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид и N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор N1-(2,2-дифторпропил)циклогексан-1,4-диамина (673 мг, 2,54 ммоль, 1,1 экв.), 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (529 мг, 2,31 ммоль, 1 экв.), ТЗР (2,2 г, 50% в этилацетате, 6,92 ммоль, 3 экв.), ДИПЭА (1,79 г, 13,85 ммоль, 6 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (50:50) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 48% В за 10 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 8,40 мин (пример 193) и 9,27 мин (пример 194).

Пример 193: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (118,6 мг, 12,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 404,25. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,81 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,70 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 8,20 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,00-3,80 (м, 1H), 2,91 (т, $J=14,1$ Гц 2H), 2,42-2,38 (м, 1H), 2,12-1,89 (м, 2H), 1,88 -1,80 (м, 3H), 1,70-1,50 (м, 5H), 1,22 -1,10 (м, 2H).

Пример 194: N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (80,9 мг, 8,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 404,25. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,84 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,10-3,92 (м, 1H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,00-1,72 (м, 2H), 1,67-1,50 (м, 9H).

Пример 195: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил ((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)карбамат.

Раствор трет-бутил ((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамата (41,5 г, 193,65 ммоль, 1 экв.), 1,1-дифтор-2-йодэтана (37,2 г, 193,65 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (53,53 г, 387,29 ммоль, 2 экв) в ацетонитриле (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали, а фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетат/петролейный эфир (1:1) с получением указанного соединения (22,89 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 279,05.

Стадия 2: (1г,4г)-N1-(2,2-дифторэтил)циклогексан-1,4-диамин дигидрохлорид.

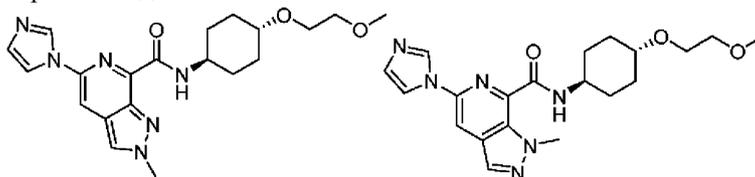
Раствор трет-бутил ((1г,4г)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)карбамата (28,9 г, 103,83 ммоль, 1 экв.) в HCl/диоксане (40 мл, 4 моль/л) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После завершения твердые вещества собирали фильтрованием и суспендировали в 20 мл этилацетата. Затем твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением неочищенного указанного соединения (23,9 г, выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 179,10.

Стадия 3: N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12 г, 52,36 ммоль, 1 экв), НАТУ (19,9 г, 52,36 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (27,07 г, 209,43 ммоль, 4 экв.) и (1г,4г)-N1-(2,2-дифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (10,26 г, 57,59 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (120 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин. После завершения реакцию смесь добавляли к 600 мл водного раствора NaHCO_3 . Твердые вещества собирали фильтрованием и суспендировали в 50 мл ацетонитрила. Затем твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в печи с получением указанного соединения (10,47 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 390,15. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,83 (с, 1H), 8,90(s, 1H), 8,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,34 (д, J=3,8 Гц, 2H), 8,20 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,96 (т, J=45,1 Гц, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 2,97-2,86 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 5H), 1,65-1,53 (м, 2H), 1,24-1,04 (м, 2H).

Пример 196: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид и

пример 197: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Пример 196

Пример 197

Стадия 1: 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновая кислота и 5-(1H-имидазол-1-ил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновая кислота.

К раствору этил 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксилата (643 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли NaH (60% мас./мас.) (150 мг, 3,75 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли йодметан (355 мг, 2,50 ммоль, 1 экв) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли раствор NaOH (120 мг, 3,00 ммоль, 1,2 экв) в 2 мл воды. Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем значение pH данного раствора довели до 5 с помощью HCl (2 моль/л). Полученный раствор разбавляли 30 мл ТГФ. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали. Продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (30:70) с получением смеси указанных соединений (320 мг, 53%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 243,05.

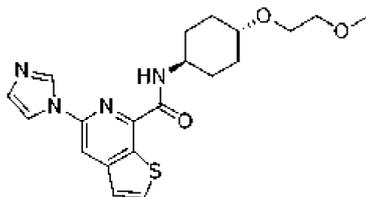
Стадия 2: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид и 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид

Раствор смеси кислот со стадии 1 (290 мг, 1,19 ммоль, 1 экв.), (1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амина (Int-B1, 248 мг, 1,43 ммоль, 1,2 экв), ДИПЭА (460,0 мг, 3,56 ммоль, 3 экв) и ТЗР (2,34 г, 3,58 ммоль, 3 экв, 50% в EA) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (70:30) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: XBridge Prep OBD C18, 30x150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 12% В до 33% В за 7 мин; 254 нм) времена удержания: 7,90 мин (пример 197) и 9,15 мин (пример 196).

Пример 196: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-2-метил-2H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (60,5 мг, 12,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 399,20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,62 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,12 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,92-3,78 (м, 1H), 3,53 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,41 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,27-3,20 (м, 4H), 2,12-1,89 (м, 4H), 1,60-1,41 (м, 2H), 1,36-1,18 (м, 2H).

Пример 197: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (38,8 мг, 8,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 399,20. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,11 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,30 (с, 3H), 3,92-3,73 (м, 1H), 3,53 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,42 (дд, J=5,9, 3,7 Гц, 2H), 3,27-3,21 (м, 4H), 2,09-1,85 (м, 4H), 1,58-1,40 (м, 2H), 1,37-1,19 (м, 2H).

Пример 198: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксаимид



Стадия 1: 3-(цианометил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Раствор 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (38,0 г, 183,54 ммоль, 1 экв.), 3-оксо-3-фенилпропаннитрила (37,3 г, 256,96 ммоль, 1,4 экв.), EtONa (31,22 г, 458,85 ммоль, 2,5 экв.) и Cu(OAc)₂ (6,67 г, 36,71 ммоль, 0,2 экв.) в EtOH (800 мл) перемешивали при 80°C в течение 14 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали и растворяли в 500 мл H₂O. Значение pH данного раствора довели до 5 с помощью HCl (3 моль/л). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали и наносили на колонку силикагеля со смесью дихлорметан/метанол (4:1) с получением указанного соединения (17 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 168,00.

Стадия 2: 5,7-дибромтиено[2,3-с]пиридин.

Раствор PBr₃ (37,1 мл) медленно добавляли в ДМФА (3,50 мл) при 0°C при перемешивании. К этому несколькими порциями добавляли 3-(цианометил)тиофен-2-карбоновую кислоту (5,6 г, 33,5 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью водяной бани со льдом. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердое вещество сушили с получением указанного соединения (4,2 г, 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 291,80, 293,80, 295,80.

Стадия 3: 5-бром-7-(1-этоксивинил)тиено[2,3-с]пиридин.

Раствор 5,7-дибромтиено[2,3-с]пиридина (4,86 г, 16,59 ммоль, 1 экв), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (116,4 мг, 0,17 ммоль, 0,01 экв) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5991 мг, 16,59 ммоль, 1 экв) в ДМФА (60 мл) перемешивали при 75°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора KF. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали этилацетат/петролейный эфир (2:98) с получением указанного соединения (3,1 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 283,90, 285,85.

Стадия 4: 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин.

Раствор 5-бром-7-(1-этоксивинил)тиено[2,3-с]пиридина (3,10 г, 10,91 ммоль, 1 экв), имидазола (2228 мг, 32,73 ммоль, 3 экв), Pd₂(dba)₃.CHCl₃ (1129 мг, 1,09 ммоль, 0,1 экв.), tBuXPhos (463,6 мг, 1,09 ммоль, 0,1 экв.) и K₃PO₄ (4631,2 мг, 21,82 ммоль, 2 экв.) в толуоле (80 мл), перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь упаривали. Остаток наносили на колонку силикагеля и элюировали этилацетат/петролейный эфир (4:1) с получением указанного соединения (1,8 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 272,08.

Стадия 5: этил 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксилат.

К раствору 7-(1-этоксивинил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридина (1,8 г, 6,63 ммоль, 1 экв.) в диоксане (100 мл) и H₂O (100 мл) несколькими порциями добавляли NaIO₄ (2837,8 мг, 13,27 ммоль, 2 экв) при 10°C. К этому несколькими порциями добавляли KMnO₄ (524,2 мг, 3,32 ммоль, 0,5 экв) при 10°C. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч на водяной бане со льдом. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата; органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали. Остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием ДХМ/MeOH (95:5) с получением указанного соединения (650 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 274,06.

Стадия 6: 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновая кислота.

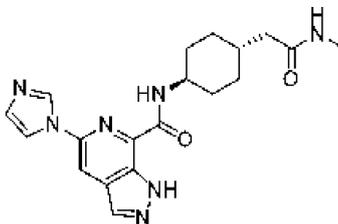
К раствору этил 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксилата (650 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) и H₂O (6,0 мл) добавляли NaOH (475,6 мг, 11,89 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали. Значение pH данного раствора довели до 5 с помощью HCl (12 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрованием. Твердое вещество сушили с получением указанного соединения (275 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 246,03.

Стадия 7: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксаимид.

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (100 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.), (1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амина (70,6 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (158,1 мг, 1,22 ммоль, 3 экв.) и NATU (186,04 мг, 0,49 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с

элюированием MeCN/H₂O (38/62) с получением указанного соединения (99,7 г, 60%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 401,20. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: δ 8,98 (с, 1H), 8,80 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,45 (д, с, 1H), 8,27 (дд, J=9,3, 3,5 Гц, 2H), 7,57 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,90-3,88 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 4H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H) 1,75-1,52 (м, 2H), 1,35-1,1 (м, 2H).

Пример 199: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: этил 2-((1r,4r)-4-(5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамидо)циклогексил)ацетат.

Раствор 5-(имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (229 мг, 1 ммоль, 1 экв.), НАТУ (569,9 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (387,4 мг, 3 ммоль, 3 экв.) и этил 2-[(1r,4r)-4-аминоциклогексил]ацетат гидрохлорида (243,7 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор разбавляли 50 мл H₂O. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл EtOAc, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (240 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 397,19.

Стадия 2: 2-((1r,4r)-4-(5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамидо)циклогексил)уксусная кислота.

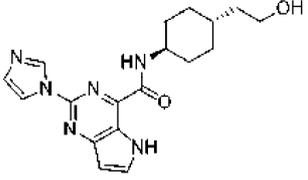
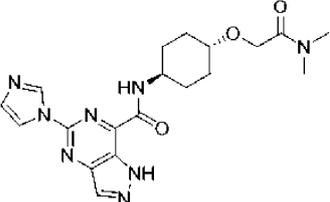
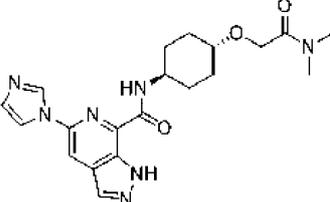
Раствор этил 2-((1r,4r)-4-(5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамидо)циклогексил)ацетата (240 мг, 0,61 ммоль, 1 экв.), NaOH (72,6 мг, 1,82 ммоль, 3 экв.), H₂O (2,0 мл, 111,02 ммоль, 183,4 экв.) в ТГФ (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Смесь разбавляли 5 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 5 с помощью HCl (2 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрованием с получением указанного соединения (231 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 369,16.

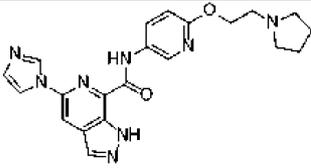
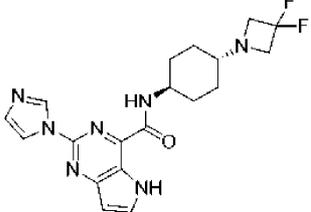
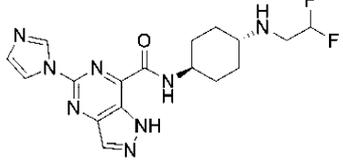
Стадия 3: 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид.

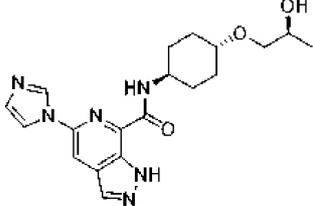
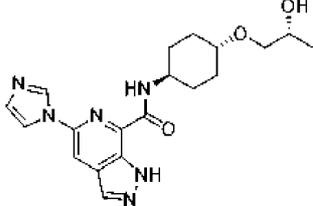
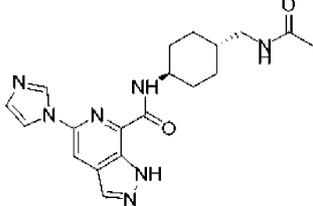
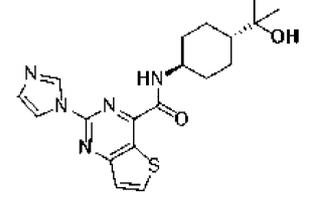
Раствор 2-((1r,4r)-4-(5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамидо)циклогексил)уксусной кислоты (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), НАТУ (154,8 мг, 0,41 ммоль, 1,5 экв.), ДИПЭА (140,3 мг, 1,09 ммоль, 4 экв.) и метанамин гидрохлорида (20,16 мг, 0,3 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой с H₂O/ACN (65:35). Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 48% В за 10 мин; 254 нм) с получением указанного соединения (25,3 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 382,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,83 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,74 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,36 (д, J=3,6 Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,74 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,98-3,82 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,00 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,88-1,80 (м, 2H), 1,80-1,66 (м, 3H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,18-0,98 (м, 2H).

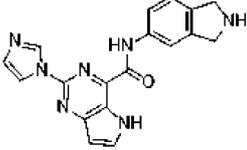
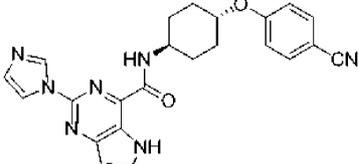
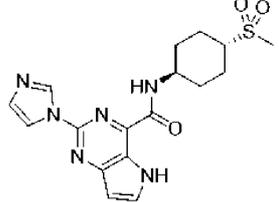
Следующие примеры в табл. 4 получали в соответствии со способами, описанными для предшествующих примеров.

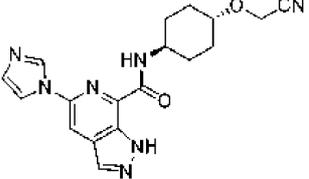
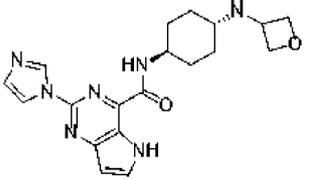
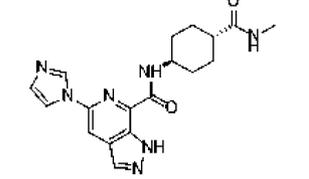
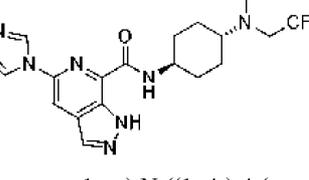
Таблица 4

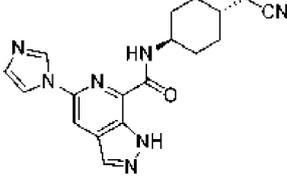
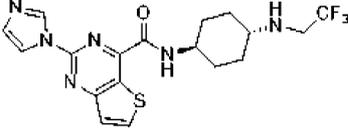
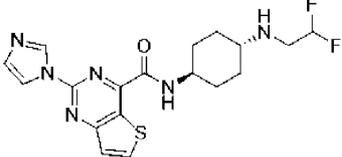
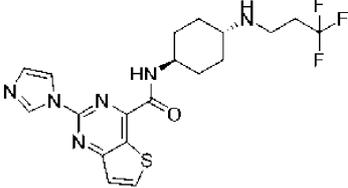
Пример	Структура и название	Получено в	ЖХ-МС
№		соответстви и с примером №	(M+H) ⁺
200	 <p data-bbox="480 618 970 723">N-((1r,4r)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	355,05
201	 <p data-bbox="536 965 914 1111">N-((1r,4r)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	23 Стадия 4	413,10
202	 <p data-bbox="480 1352 970 1458">N-((1r,4r)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-карбоксамид</p>	23 Стадия 4	412,15

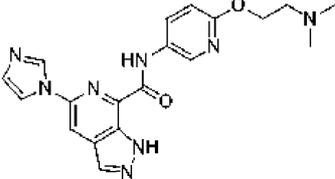
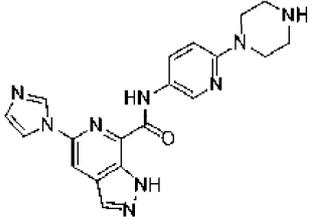
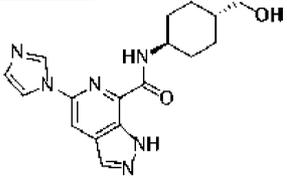
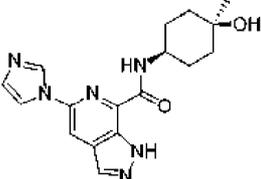
203	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	419,10
204	 <p>N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101	402,10
205	 <p>N-(4-цианофенил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	330,05
206	 <p>N-((1r,4r)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101	391,20

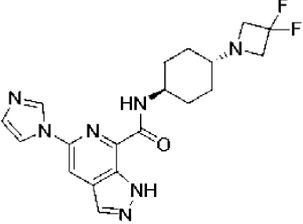
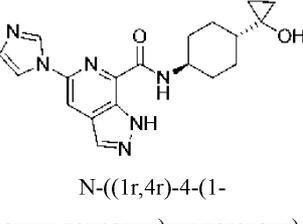
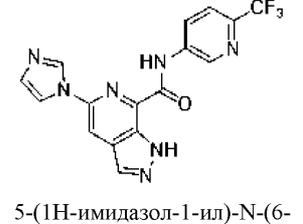
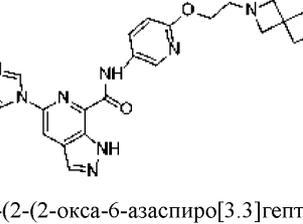
207 ^a	 <p>N-((1S,4r)-4-((S)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	118	385,25
208 ^a	 <p>N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	118	385,25
209	 <p>N-((1r,4r)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	114	382,25
210	 <p>N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101 стадия 1	386,15

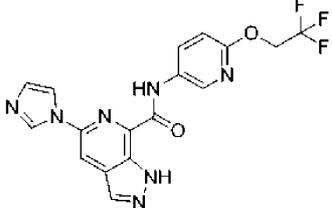
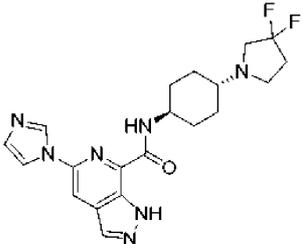
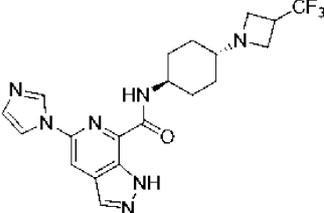
211	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(изоиндолин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	346,10
212	 <p>N-((1r,4r)-4-(4-цианофенокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	428,10
213	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилсульфонил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	389,05
214	 <p>N-((1r,4r)-4-(цианометокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	104	367,10

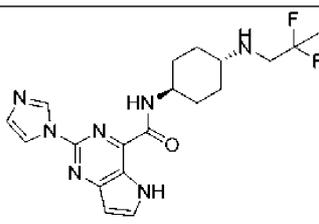
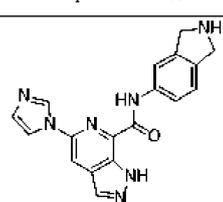
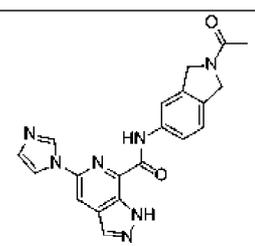
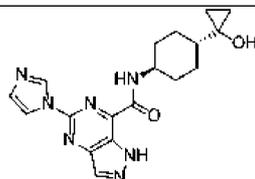
215	 <p>N-((1r,4r)-4-(цианометокси)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	104	366,10
216	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	115	382,20
217	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	368,20
218	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101	422,20

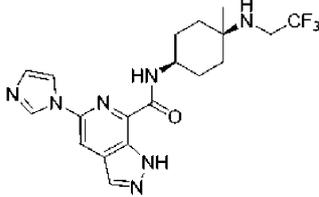
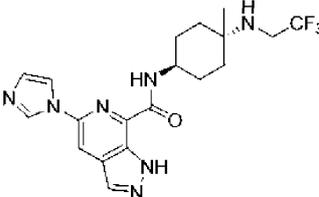
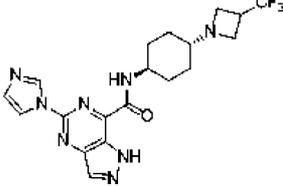
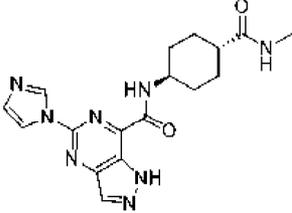
219	 <p>N-((1r,4r)-4-(цианометил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	350,20
220	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторэтиламино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101	425,15
221	 <p>N-((1r,4r)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101	407,15
222	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101	439,10

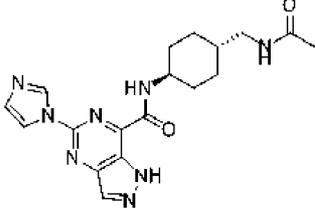
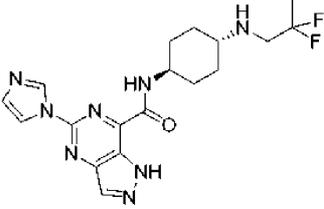
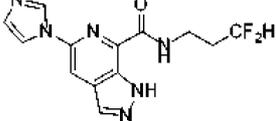
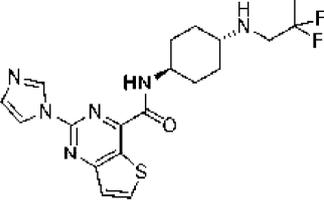
223	 <p>N-(6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	23 Стадия 4	393,20
224	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	390,20
225	 <p>N-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	118	341,20
226	 <p>N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	118	341,20

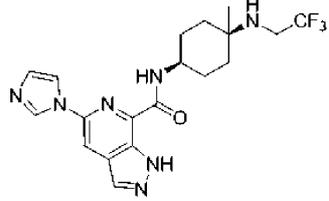
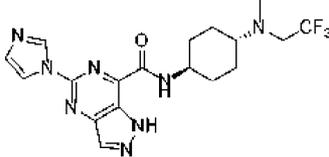
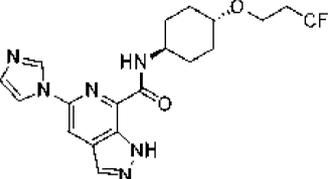
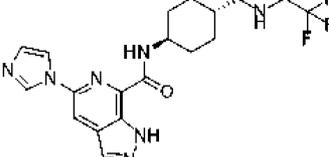
227	 <p>N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	115	402,20
228	 <p>N-((1r,4r)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	367,2
229	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	374,05
230	 <p>N-(6-(2-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этокси)пиридин-3-ил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	447,10

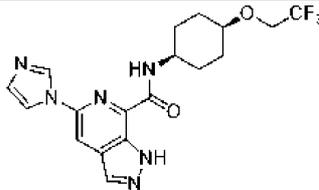
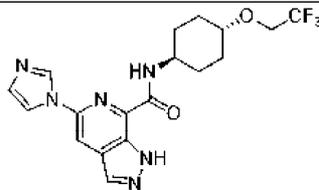
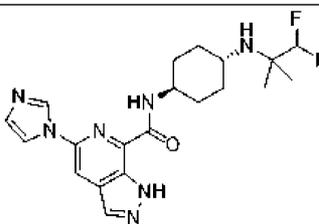
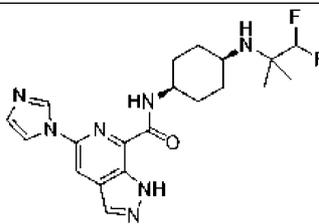
231	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	118	404,15
232	 <p>N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	115	416,25
233	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	382,15
234	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	115	434,20

	пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид		
235	 <p>N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	101	404,15
236	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(изоиндолин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	346,20
237	 <p>N-(2-ацетилизондолин-5-ил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	388,05
238	 <p>N-((1r,4r)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	7	368,15

239	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	422,20
240	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	422,20
241	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	7	435,20
242	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	369,25

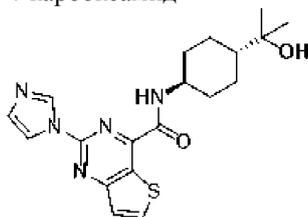
243	 <p>N-((1r,4r)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	114	383,10
244	 <p>N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	405,10
245	 <p>N-(3,3-дифторпропил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	307,00
246	 <p>N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	421,10

247	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	422,20
248	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101	423,20
249	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(3,3,3-трифторпропокси)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	423,10
250	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	422,25

251	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(2,2,2-трифторэтокс)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	409,20
252	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2,2,2-трифторэтокс)циклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	409,20
253	 <p>N-((1r,4r)-4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	418,15
254	 <p>N-((1s,4s)-4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид</p>	7	418,20

Подробная информация ° хиральной очистке. Колонка: CHIRALPAK ID, 2*25 см, 5 мкм. Подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (10 ммоль/л NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин. Градиент: от 40% В до 40% В в течение 24 мин; 254/220 нм. Времена удержания: 11,805 мин (Пример 207) и 19,743 мин (пример 208). Абсолютная стереохимия примера 207 и примера 208 не была подтверждена.

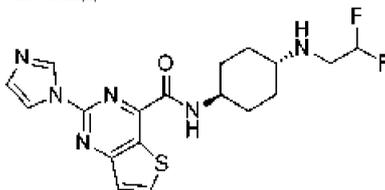
Подробный синтез примера 210: N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (98 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (205,7 мг, 1,59 ммоль, 4 экв.), ТЗР (506,5 мг, 1,59 ммоль, 4 экв.) и 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (93,9 мг, 0,59 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при ком-

натной температуре в течение 1 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (9:11) с получением указанного соединения (89,5 мг, выход 58,3%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,15. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,12 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,67 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 4H), 1,71-1,50 (м, 2H), 1,30-1,18 (м, 3H), 1,16 (с, 6H).

Подробный синтез примера 221: N-((1r,4r)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



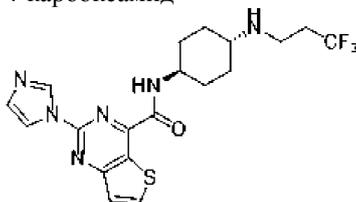
Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (246 мг, 0,99 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (387 мг, 2,99 ммоль, 3 экв.), ТЗР (1,90 г, 3,00 ммоль, 3 экв., 50% мас./мас. в EtOAc), 4-аминоциклогексанон гидрохлорида (179,0 мг, 1,19 ммоль, 1,2 экв.) и ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Полученный раствор гасили 50 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (62:38) с получением указанного соединения (222 мг, выход 65,1%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,09.

Стадия 2: N-((1r,4r)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (85,0 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (71,0 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), HOAc (7,50 мг, 0,13 ммоль, 0,5 экв.), 2,2-дифторэтанамин (60,6 мг, 0,75 ммоль, 3 экв.) и EtOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,0 ч. После этого при комнатной температуре добавляли NaBH_3CN (31,5 мг, 0,50 ммоль, 2 экв.). После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (60:40) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: (Колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: Вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин. Градиент: от 32% В до 62% В за 10 мин; 254 нм; время удержания 9,40 мин) с получением указанного соединения (15,3 мг, выход 15,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,15. ^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,05 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,29 (т, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=1,6, 1,0$ Гц, 1H), 5,90 (т, $J=57,0$ Гц, 1H), 4,07-3,90 (м, 1H), 3,00 (тд, $J=15,5, 4,3$ Гц, 2H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 4H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,38-1,20 (м, 2H).

Подробный синтез примера 222: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

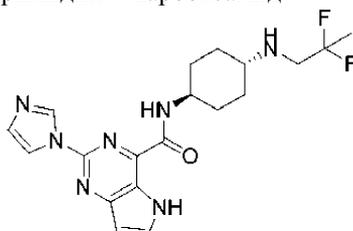
Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (267 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.), 4-аминоциклогексан-1-он гидрохлорида (194,7 мг, 1,30 ммоль, 1,2 экв.), ТЗР (2,07 г, 50% в этилацетате, 6,51 ммоль, 6 экв.) и ДИПЭА (420,4 мг, 3,25 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (70:30) с получением указанного соединения (160 мг, выход 43,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342,10.

Стадия 2: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (120 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), 3,3,3-трифторпропан-1-амин (119,3 мг, 1,06 ммоль, 3 экв.), HOAc (21,1 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (99,9 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в EtOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого добавляли NaBH_3CN (33,1 мг, 0,53 ммоль, 1,5 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученный раствор

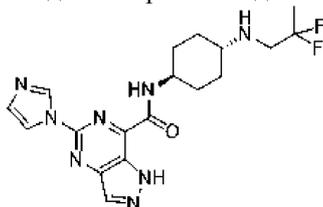
упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (48:52) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: (колонка: YMC-Actus Triart C18 30*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин. Градиент: от 42% В до 58% В за 8 мин; 254/220 нм; время удержания=5,88 мин) с получением указанного соединения (40,8 мг, выход 26,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 439,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,13 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,71 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,29 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,02-3,80 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 2H), 2,48- 2,23 (м, 3H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,22-1,05 (м, 2H).

Подробный синтез примера 235: N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



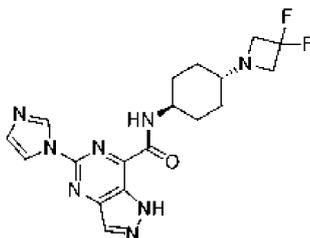
Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид (129,6 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.), 2,2-дифтор-1-амин гидрохлорида (78,9 мг, 0,59 ммоль, 1,5 экв.), HOAc (24,0 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (113,6 мг, 0,40 ммоль, 1 экв.) в EtOH (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли $NaBH_3CN$ (50,2 мг, 0,79 ммоль, 2 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (27:23) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: YMC-Actus Triart C18 20*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 60% В за 10 мин; 254 нм) с получением указанного соединения со временем удержания 9,20 мин (38,9 мг, выход 24,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 404,15. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,97 (с, 1H), 8,92 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,23 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,70 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,34 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,90 (т, $J=14$ Гц, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,68-1,58 (м, 4H), 1,55 (с, 1H), 1,21-1,09 (м, 2H).

Подробный синтез примера 244: N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид



Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (700 мг, 3,04 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (1179,1 мг, 9,12 ммоль, 3 экв.), N1-(2,2-дифторпропил)циклогексан-1,4-диамин гидрохлорида (802,8 мг, 3,04 ммоль, 1 экв.) и NATU (1387,5 мг, 3,65 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили 20 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрованием. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (6/4) с получением указанного соединения (70,2 мг, выход 6,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 405,20. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,25 (с, 1H) 9,15- 9,01 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,26 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,01-3,83 (м, 1H), 2,92 (т, $J=14,1$ Гц, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,06-1,85 (м, 4H), 1,71-1,51 (м, 5H), 1,29-1,06 (м, 2H).

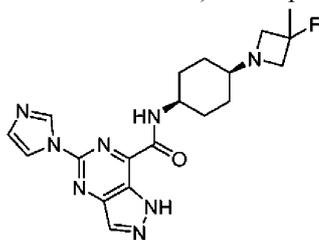
Пример 255: N-((1г,4г)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид



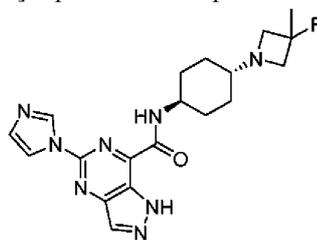
Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пироло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид

да (101 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.), 3,3-дифторазетидина (48,3 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.), НОАс (18,6 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (88,0 мг, 0,31 ммоль, 1 экв.) в $EtOH$ (5 мл) перемешивали при $25^\circ C$ в течение 2 ч. После этого добавляли $NaBH_3CN$ (29,3 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и полученный раствор перемешивали при $25^\circ C$ в течение 1 ч. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (50:50), и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: (колонка: YMC-Actus Triart C18, 20*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 26% В до 56% В за 10 мин; 254 нм; время удержания 9,5 мин) с получением указанного соединения (5,6 мг, выход 4,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 403,20. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,22 (с, 1H), 9,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,24 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 4H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,28-1,02 (м, 2H).

Пример 256: N-((1s,4s)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид и Пример 257: N-((1r,4r)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид



Пример 256



Пример 257

Стадия 1: трет-бутил (4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)карбамат Раствор трет-бутил (4-оксоциклогексил)карбамата (300 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.), 3-фтор-3-метилазетидина (125 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.), НОАс (84 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.), $NaBH_3CN$ (133 мг, 2,11 ммоль, 1,5 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (399 мг, 1,41 ммоль, 1 экв.) в $EtOH$ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (9/1) с получением указанного соединения (400 мг, выход 99,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 287,25.

Стадия 2: 4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексан-1-амин Раствор трет-бутил (4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)карбамата (200 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в HCl в диоксане (4 моль/л, 6,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (150 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 187,15.

Стадия 3: N-((1s,4s)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид и N-((1r,4r)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид.

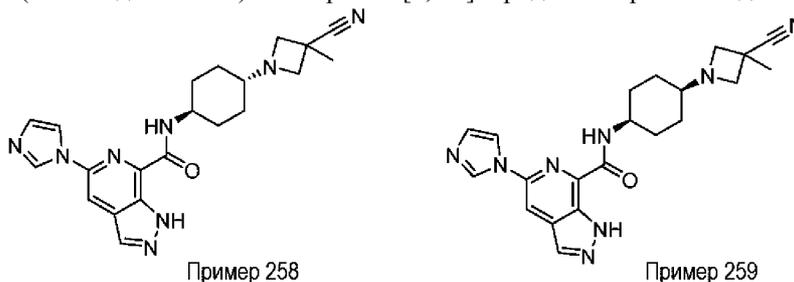
Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоновой кислоты (150 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.), 4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексан-1-амин, ДИПЭА (252 мг, 1,96 ммоль, 3 экв.) и $NATU$ (372 мг, 0,98 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с $MeOH/ДХМ$ (7/93). Продукт дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: CHIRALPAK IA, 2x25 см, 5 мкм. Подвижная фаза: А: гексан/2 моль/л $NH_3 \cdot MeOH$, подвижная фаза В: $EtOH$. Скорость потока: 15 мл/мин; градиент: поддержание 50% В в течение 14 мин; 254/220 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 8,399 мин (пример 256) и 10,595 мин (пример 257).

Пример 256: N-((1s,4s)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид (25,8 мг, выход 9,9%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 399,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,22 (с, 1H), 9,20 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,13 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,36-2,29 (м, 1H), 1,99-1,81 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 2H), 1,61-1,39 (м, 7H).

Пример 257 N-((1r,4r)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид (31,5 мг, выход 12,1%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 399,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 14,25 (с, 1H), 9,10 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 1H), 3,27-3,21 (м, 2H), 3,16 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 4H), 1,67-1,60 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 3H), 1,11 -1,05 (м, 2H).

Пример 258: N-((1r,4r)-4-(3-циано-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиримидин-7-карбоксамид и пример 259: N-((1s,4s)-4-(3-циано-3-метилазетидин-1-

ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид



Пример 258

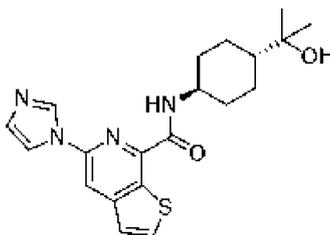
Пример 259

Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-оксоциклогексил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (200 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.), 3-метилазетидин-3-карбонитрила (65,2 мг, 0,68 ммоль, 1,1 экв.), HOAc (37,0 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (175,2 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $NaBH_3CN$ (38,8 мг, 0,62 ммоль, 1 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием $H_2O/MeCN$ (45:55). Неочищенный продукт дополнительно очищали со следующими условиями (колонка: XBridge Prep OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), Подвижная фаза В: MeOH. Скорость потока: 25 мл/мин. Градиент: от 46% В до 54% В за 10 мин; 254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 7,6 мин (пример 258) и 9,9 мин (пример 259).

Пример 258: N-((1r,4r)-4-(3-циано-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (21,7 мг, выход 8,7%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 405,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,83 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,76 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,47 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,13 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,87-1,72 (м, 4H), 1,65 -1,54 (м, 5H), 1,08-1,02 (м, 2H).

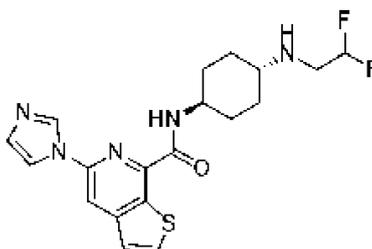
Пример 259: N-((1s,4s)-4-(3-циано-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-карбоксамид (27,8 мг, выход 11,2%) выделяли в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 405,20. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,83 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 8,26 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 3,95-3,83 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 3H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H), 1,89 (д, $J=12,7$ Гц, 2H), 1,61-1,47 (м, 9H).

Пример 260: N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид



Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (72 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), 2-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)пропан-2-ола (46,2 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), NATU (133,9 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв.) и ДИПЭА (113 мг, 0,88 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения полученный раствор упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (40:60) с получением указанного соединения (26,3 мг, выход 23,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 385,15. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,01 (с, 1H), 8,82 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,28 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,88-3,78. (м, 1H), 2,00-1,82 (м, 4H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,32-1,07 (м, 9H).

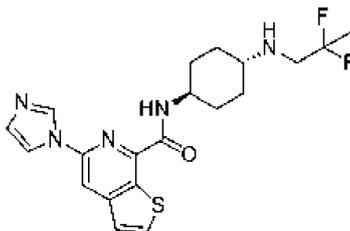
Пример 261: N-((1r,4r)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид



Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (52 мг, 0,21 ммоль, 1

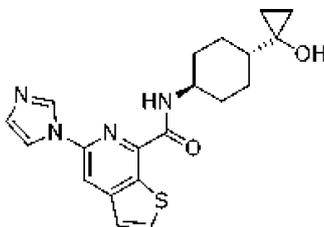
экв.), (1*r*,4*r*)-N1-(2,2-дифторэтил)циклогексан-1,4-диамин дигидрохлорида (63,9 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (109,6 мг, 0,85 ммоль, 4 экв.) и НАТУ (96,7 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN (1:1) и дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: УМС-Actus Triart С18 30*250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN. Скорость потока: 60 мл/мин. Градиент: от 37% В до 46% В за 8 мин; 254/220 нм) с получением указанного соединения со временем удержания 7,72 мин (27,6 мг, выход 32,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 406,15. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 2H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,96 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,01-3,81 (м, 1H), 3,07-3,85 (м, 2H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,02-1,80 (м, 5H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,21-1,03 (м, 2H).

Пример 262: N-((1*r*,4*r*)-4-((2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид



Раствор 5-(имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (60 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), (1*r*,4*r*)-N1-(2,2-дифторпропил)циклогексан-1,4-диамина (47,0 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (94,9 мг, 0,73 ммоль, 3 экв.) и НАТУ (139,5 мг, 0,37 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой с элюированием H₂O/ACN (42/58) с получением указанного соединения (13,7 мг, выход 13,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 420,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,81 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,32-8,23 (м, 2H), 7,56 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,95-3,76 (м, 1H), 2,98-2,81 (м, 2H), 2,48-2,41 (м, 1H), 2,05-1,75 (м, 4H), 1,71-1,48 (м, 5H), 1,25-1,13 (м, 2H).

Пример 263: N-((1*r*,4*r*)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид



Стадия 1: метил (1*r*,4*r*)-4-(добензиламино)циклогексан-1-карбоксилат.

Раствор метил (1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексан-1-карбоксилат гидрохлорида (5 г, 25,82 ммоль, 1 экв.), бензилбромид (9,27 г, 54,2 ммоль, 2,1 экв.) и K₂CO₃ (10,7 г, 77,5 ммоль, 3 экв.) в CH₃CN (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч на масляной бане. После завершения реакцию смесь гасили добавлением 200 мл воды. Твердые вещества собирали фильтрованием и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (6 г, выход 68,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 338,2.

Стадия 2: 1-((1*r*,4*r*)-4-(добензиламино)циклогексил)циклопропан-1-ол.

Раствор метил (1*r*,4*r*)-4-(добензиламино)циклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.), Ti(Oi-Pr)₄ (631,7 мг, 2,22 ммоль, 1,5 экв.) и EtMgBr (1,5 мл, 4,47 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакцию смесь гасили добавлением 50 мл воды. Твердые вещества отфильтровывали, фильтрат экстрагировали 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органические слои промывали 3×50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Объединенные органические слои упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (20:80) с получением указанного соединения (410 мг, выход 82,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 336,3.

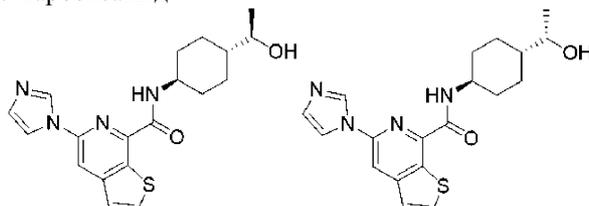
Стадия 3: 1-((1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил)циклопропан-1-ол.

В атмосфере водорода раствор 1-((1*r*,4*r*)-4-(добензиламино)циклогексил)циклопропан-1-ола (500 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.) и Pd(OH)₂/C (300 мг, 2,14 ммоль, 1,4 экв.) в EtOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением неочищенного указанного соединения (250 мг) в виде светло-зеленого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 156.

Стадия 4: N-((1*r*,4*r*)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид.

Раствор 5-(имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (100 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (158 мг, 1,22 ммоль, 3 экв.), 1-[(1*r*,4*r*)-4-аминоциклогексил]циклопропан-1-ола (63,3 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (232,6 мг, 0,61 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток наносили на колонку с обращенной фазой с элюированием H₂O/ACN (4/6) с получением указанного соединения (43,9 мг, выход 28,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 383,20. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,81 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,39-8,23 (м, 2H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,91 (с, 1H), 3,94-3,76 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,66-1,48 (м, 2H), 1,47-1,28 (м, 2H), 1,03-0,89 (м, 1H), 0,56-0,42 (м, 2H), 0,41-0,26 (м, 2H).

Пример 264а и 264б: N-((1*R*,4*r*)-4-((*R*)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1*H*-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид и N-((1*S*,4*r*)-4-((*S*)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-5-(1*H*-имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоксамид

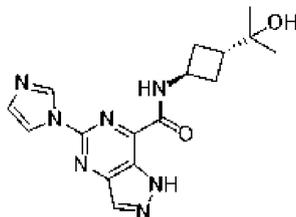


Раствор 5-(имидазол-1-ил)тиено[2,3-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (100 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (158,1 мг, 1,22 ммоль, 3 экв.), 1-(4-аминоциклогексил)этанола (58,4 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) и НАТУ (186,0 мг, 0,49 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток наносили на колонку C18 с элюированием H₂O/CH₃CN (60/40) и дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRALPAK IG, 2×25 см, 5 мкм. Подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (0,5% 2 моль/л NH₃-MeOH), подвижная фаза В: EtOH. Скорость потока: 18 мл/мин. Градиент: поддержание 50% В в течение 18 мин; 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 10,18 мин (пример 264а) и 13,24 мин (пример 264б). Абсолютная стереохимия примеров 264а и 264б не была подтверждена.

Пример 264а: Выделяли в виде белого твердого вещества (19,7 мг, 13,0%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 371,15. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 3H), 1,75-1,71 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 4H). Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (0,1% ДЭА), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 1,0 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 4 мин; 254 нм; Время удержания. 2,223 мин.

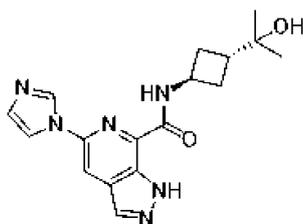
Пример 264б: выделяли в виде белого твердого вещества (13,1 мг, 8,7%). ЖХ-МС: [M+H]⁺ 371,15. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01 (с, 1H), 8,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 4,36 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 1,94-1,82 (м, 3H), 1,74-1,69 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 2H), 1,26-1,15 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 4H). Колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (0,1% ДЭА), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 1,0 мл/мин; градиент: от 50% В до 50% В за 4 мин; 254 нм; время удержания: 2,866 мин.

Пример 265: N-((1*r*,3*r*)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)-5-(1*H*-имидазол-1-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-карбоксамид



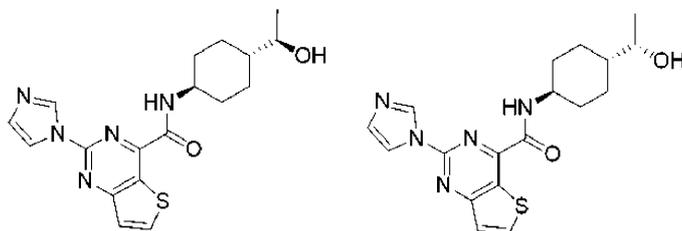
Раствор 5-(1*H*-имидазол-1-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-карбоновой кислоты (115 мг, 0,50 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (193,7 мг, 1,50 ммоль, 3 экв.), ТЗР (476,8 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) и 2-((1*r*,3*r*)-3-аминоциклобутил)пропан-2-ол гидрохлорида (82,8 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт очищали C18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H₂O/CH₃CN (31:69) с получением указанного соединения (40,9 мг, выход 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 342,05. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,21 (с, 1H), 9,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 9,08 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,18 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,55-4,47 (м, 1H), 4,32 (с, 1H), 2,37-2,21 (м, 5H), 1,19-1,03 (м, 6H).

Пример 266: N-((1*r*,3*r*)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)-5-(1*H*-имидазол-1-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридин-7-карбоксамид



Раствор 5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[3,4-с]пиримидин-7-карбоновой кислоты (80 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), ДИПЭА (135 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.), ТЗР (333 мг, 1,05 ммоль, 3 экв.) и 2-((1r,3r)-3-аминоциклобутил)пропан-2-ол гидрохлорида (57,8 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После упаривания под вакуумом неочищенный продукт очищали С18 обращенно-фазовой хроматографией с элюированием H_2O/CH_3CN (23:27) с получением указанного соединения (53,6 мг, выход 45,1%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 341,05. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,82 (с, 1H), 9,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,96 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=1,7$ Гц, 2H), 8,25 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,15 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,55-4,47 (м, 1H), 4,29 (с, 1H), 2,39-2,25 (м, 5H), 1,19-1,03 (м, 6H).

Примеры 267a и 267b: N-((1R,4r)-4-((R)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид и N-((1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид

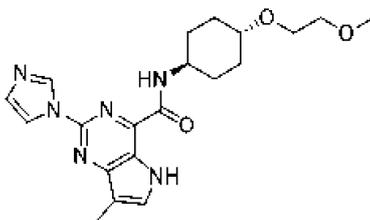


Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (250 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), 1-(4-аминоциклогексил)этанола (290 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.), НАТУ (463 мг, 1,22 ммоль, 1,2 экв.) и 4-метилморфолина (205 мг, 2,03 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения полученную смесь гасили 50 мл воды и экстрагировали 2x20 мл этилацетата, органические слои объединяли и упаривали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с ACN/H_2O (52/48) и дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3x25 см, 5 мкм. Подвижная фаза А: гексан:ДХМ=3:1 (0,5% 2 моль/л NH_3 -MeOH), подвижная фаза В: EtOH. Скорость потока: 45 мл/мин. Градиент: поддержание 10% В в течение 12 мин; 220/254 нм) с получением указанных соединений со временами удержания 9,2 мин (пример 267a) и 10,6 мин (пример 267b). Абсолютная стереохимия примера 267a и примера 267b не была подтверждена.

Пример 267a: выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества (57,3 мг, выход 15%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 372,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,13 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,65 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,34 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,92-3,78 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 3H), 1,72 -1,69 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,28-1,01 (м, 6H) (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3 мкм. Подвижная фаза А: (гексан:ДХМ=3:1 (0,1% ДЭА)): EtOH=85:15, подвижная фаза В: EtOH. Скорость потока: 1 мл/мин). Время удержания: 3,31 мин.

Пример 267b: выделяли в виде светло-коричневого твердого вещества (55,2 мг, выход 15%). ЖХ-МС: $[M+H]^+$ 372,10. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,10 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,65 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,35 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,92-3,76 (м, 1H), 3,44-3,32 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 3H), 1,75-1,68 (м, 1H), 1,65-1,40 (м, 2H), 1,27-1,16 (м, 2H), 1,15-1,01 (м, 4H). (Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6*100 мм, 3 мкм. Подвижная фаза А: (гексан:ДХМ=3:1 (0,1% ДЭА)): EtOH=85:15, подвижная фаза В: EtOH. Скорость потока: 1 мл/мин). Время удержания: 3,752 мин.

Пример 268: 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид



Стадия 1: 4-(1-этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-7-йод-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (2,0 г, 7,84 ммоль,

1 экв.), КОН (0,44 г, 7,84 ммоль, 1 экв.) и I₂ (2 г, 7,84 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением 5 мл насыщенного водного раствора NaHSO₃. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем в смеси дихлорметан/метанол (96:4) с получением указанного соединения (1 г, выход 33,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 382,20.

Стадия 2: 4-(1-этоксивинил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-йод-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (980,0 мг, 2,57 ммоль, 1 экв.) и NaH (123,4 мг, 5,14 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (6 мл) перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем добавляли SEM-C1 (428,6 мг, 2,57 ммоль, 1 экв.) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (960 мг, выход 73,0%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 512,20.

Стадия 3: этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор 4-(1-этоксивинил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,1 г, 2,15 ммоль, 1 экв.), H₂O (160 мл), NaIO₄ (0,92 г, 4,30 ммоль, 2 экв.) и KMnO₄ (0,20 г, 1,29 ммоль, 0,60 экв.) в диоксане (160 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (600 мг, выход 54,3%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 514,20.

Стадия 4: этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

В атмосфере азота раствор этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-йод-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (350,0 мг, 0,68 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (49,9 мг, 0,068 ммоль, 0,10 экв.) и диметилцинк (130,1 мг, 1,36 ммоль, 2 экв.) в диоксане (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением 5 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Остаток наносили на колонку силикагеля с элюированием этилацетат/петролейный эфир (85:15) с получением указанного соединения (100 мг, выход 36,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 402,15.

Стадия 5: этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилат.

Раствор этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (120,0 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.) и ТФА (2 мл) в ДХМ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток перемешивали в ТЭА (4 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор упаривали с получением указанного соединения (80 мг, выход 98,7%) в виде желтого неочищенного твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 272,20.

Стадия 6: 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновая кислота.

Раствор этил 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксилата (80 мг, 0,29 ммоль, 1 экв.), H₂O (1 мл) и NaOH (35,4 мг, 0,89 ммоль, 3 экв.) в MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 5 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 4 с помощью водного раствора HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением указанного соединения (60 мг, выход 83,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 244,20.

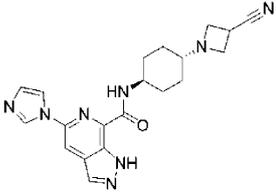
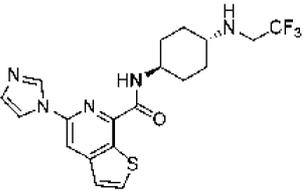
Стадия 7: 2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид.

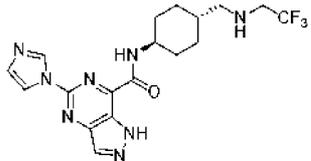
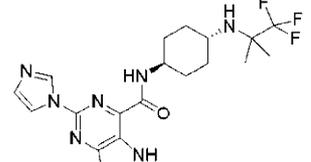
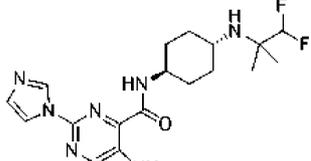
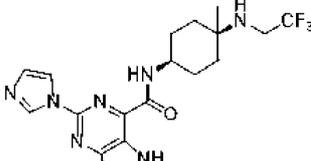
Раствор 2-(1Н-имидазол-1-ил)-7-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоновой кислоты (55,0 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.), (1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексан-1-амин (47,0 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), ДИПЭА (87,7 мг, 0,68 ммоль, 3 экв.) и НАТУ (128,9 мг, 0,34 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор гасили 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: (колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм. Подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АСН. Скорость потока: 60 мл/мин. Градиент: от 29% В до 53% В за 8 мин; 254/220 нм) с получением указанного соединения (30,3 мг, выход 33,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺ 399,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,75 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 3,95-3,80 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,11-

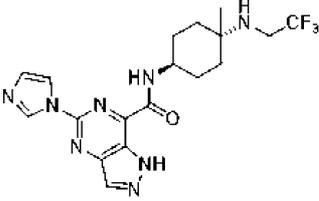
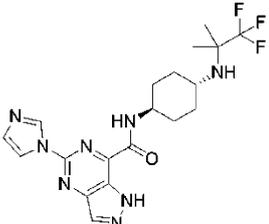
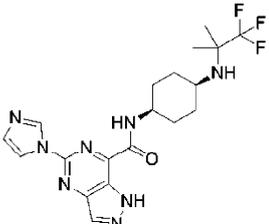
2,05 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,31-1,21 (м, 2H).

Следующие примеры в табл. 5 получали в соответствии со способами, описанными для предшествующих примеров.

Таблица 5

Пример №	Структура и название	Получено в соответствии с примером №	ЖХ-МС (M+N) ⁺
269	 <p data-bbox="472 763 991 869">N-((1r,4r)-4-(3-цианоазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пироло[3,4-с]пирин-7-карбоксамид</p>	101	391,15
270	 <p data-bbox="509 1090 951 1196">5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)тиено[2,3-с]пирин-7-карбоксамид</p>	7	424,15

271	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	423,20
272	 <p>2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	436,20
273	 <p>N-((1r,4r)-4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид</p>	7	418,20
274	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метил-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	423,15

275	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	101 стадия 1	423,15
276	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	7	437,15
277	 <p>5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид</p>	7	437,15

Пример А.

Анализ фермента CD38.

Анализ фермента CD38 проводили, как описано ранее (Becherer, JD, и др. J. Med. Chem. 2015, 58, 7021-7056). Вкратце, 200 нл титрования доза-ответ каждого тестируемого соединения, растворенного в 100% ДМСО, наносили на прозрачный полистироловый 384-луночный планшет (Thermo № 264704) с использованием Mosquito (TTP Labtech). 10 мкл раствора 2 нмоль/л CD38 (BPS Biosciences №71227), суспендированного в 100 мМ HEPES ((4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота, pH 7,5), 4 ммоль/л ЭДТА (2,2',2'',2'''-(этан-1,2-диилдинитрило)тетрауксусная кислота) и 1 ммоль/л CHAPS (3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат) инкубировали с испытуемым соединением при 25°C в течение 30 мин. Ферментативную реакцию инициировали добавлением 10 мкл 400 мкмоль/л никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), 1000 мкмоль/л (Е)-2-(2-(пиридин-4-илметил)гидразинил)пиридина в буфере, содержащем 5 ммоль/л ацетат натрия (pH=5,2) и 1 ммоль/л CHAPS. Реакции инкубировали при 25°C и измеряли поглощение при 405 нм через 15 и 60 мин с помощью планшетного ридера Envision (Perkin Elmer). Значения поглощения во временной точке 15 мин вычитали от значений поглощения во временной точке 60 мин.

Соединение 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-он синтезировали как описано ранее (Haffner CD, и др. J. Med. Chem. 2015, 58, 3548-3571). Контрольные лунки, содержащие отрицательный контроль 1% носителя ДМСО или положительный контроль 100 мкмоль/л 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-она использовали для расчета % ингибирования, как описано ниже:

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times \frac{SUB_{\text{соед.}} - SUB_{\text{мин}}}{SUB_{\text{max}} - SUB_{\text{мин}}}$$

где $SUB_{\text{соед}}$ представляет собой вычитаемое значение для лунки индивидуального обработанного соединения, $SUB_{\text{мин}}$ представляет собой среднее значение вычитенных значений 4-(((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)амино)-1-метил-6-(тиазол-5-ил)хинолин-2(1H)-она в лунках положительного контроля, а SUB_{max} представляет собой среднее из вычитенных значений лунок отрицательного контроля

ДМСО.

Значения % ингибирования наносили на график как функцию концентрации соединения, и для получения значений IC_{50} применяли следующую 4-параметрическую аппроксимацию:

$$Y = \text{Низ} + \frac{(\text{Верх} - \text{Низ})}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Коэффициент Хилла}}\right)}$$

где верх и низ обычно могут быть плавающими, но могут быть зафиксированы на уровне 100 или 0, соответственно, при аппроксимации с 3 параметрами. Коэффициент Хилла обычно может быть плавающим, но также может быть зафиксирован на уровне 1 при аппроксимации с 3 параметрами. Y представляет собой % ингибирования, а X представляет собой концентрацию соединения.

Данные IC_{50} для соединений по данному изобретению в соответствии с этим анализом представлены в табл. А-1 ниже ("+" означает $< 0,01$ мкмоль/л; "++" означает $\geq 0,01$ и $< 0,1$ мкмоль/л; "+++" означает $\geq 0,1$ мкмоль/л и < 1 мкмоль/л, а "++++" означает ≥ 1 мкмоль/л).

Таблица А-1

Пример №	IC50 CD38 человека (мкмоль/л)
1	+++
2	++++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
7	++
8	+++
9	+++
10	++
11	++
12	++
13	+++
14	++
15	+++
16	++
17	+++
18	++
19	++
20	+++
21	+++
22	++
23	++
24	++
25	+++
26	++
27	+
28a	++
28b	+
29	+++
30	+++
31	++
32	++
33	++++
34	++++

35	++++
36	++
37	++++
38	++++
39a	+
39b	+
41	+++
42	+++
43	+++
44	++
45	+++
46	++
47	++++
48	++
49	++
50	++
51	++
52	++
53	+++
54	++++
55	++
56	++
57	++
58	+
59	+
60	++++
61	++
62	++
63	+
64	++
65	++
66	++
67	++
68	++

69	++
70	+++
71	++
72	++
73	+++
74	+++
75	+
76	++
77	+
78	++
79	+++
80	++
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	++
94	+
95	++
96	+
97	++
98	+
99	+
100	+
101	++
102	++

103	++
104	+
105	++
106	+++
107	+
108	++
109	+
110	++
111	+++
112	++
113	++
114	+
115	++
116	++
117	++
118	+
119a	++
119b	++
120a	+
120b	++
121	+
122	+
123a	++
123b	+++
124a	++
124b	++
125a	++
125b	++
126a	++
126b	++
127a	++
127b	++
128a	+
128b	++

129	++
130	+
131	+
132	+
133	++
134	+
135	++
136	+
137	+
138	+
139	++
140	+
141	+
142	+
143	++
144	+
145	+
146	++
147	++
148	+
149	+
150	+
151	+
152	++
153	+
154	+
155	++
156	+
157	++
158	++
159	+
160	++
161	++
162	+

048196

163	++
164	++
165	++
166	++
167	++
168	++
169	+++
170	++
171	+
172	++
173	+
174	+
175	+
176	++
177	+
178	++
179	++
180	++
181	+++
182	+
183	+
184	+
185	+
186	++
187	++
188	+++
189	++
190	+
191	++
192a	+
192b	+
193	++
194	+++
195	++

048196

196	++
197	++
198	++
199	++
200	+
201	++
202	++
203	++
204	++
205	+
206	++
207	++
208	++
209	++
210	+
211	+
212	+
213	++
214	+
215	+
216	++
217	+
218	++
219	+
220	++
221	++
222	++
223	++
224	+
225	+
226	++
227	++
228	+
229	+

230	++
231	+
232	++
233	++
234	++
235	++
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+++
241	++
242	++
243	++
244	++
245	++
246	++
247	+
248	++
249	+
250	++
251	++
252	++
253	++
254	+++
255	++
256	+++
257	++
258	++
259	+++
260	+
261	+
262	++
263	+

264a	+
264b	++
265	++
266	++
267a	+
267b	++
268	++
269	++
270	++
271	++
272	++
273	++
274	++
275	+++
276	++
277	+++

Пример В. Обработка ингибиторами CD38 в исследовании ФД доза-эффект *in vivo*.
Количественное определение НАД⁺.

Был разработан биоаналитический метод количественного определения НАД⁺, и его использовали для изучения ФК/ФД. В этом методе используется экстракция образцов методом преципитации белка (PP) с использованием 0,5 М хлорной кислоты с последующим анализом ЖХ/МС/МС и продемонстрирован линейный диапазон анализа от 5 до 500 мкмоль/л при использовании объема образца 0,02 мл. Данный анализ успешно применяли в анализе образцов, таких как селезенка и печень.

Для приготовления раствора внутреннего стандарта (IS) использовали карбамазепин, как показано в таблице ниже:

Соединение №	MW	FW	Условия хранения
НАД ⁺	663,43	663,43	-20°C
Карбамазепин	236,27	236,27	-20°C

Система ЖХ-МС/МС содержала дегазатор DGU-20A5R, С, жидкостный хроматограф LC-30AD, интерфейсный модуль шины CBM-20A, автосэмплер SIL-30AC, устройство для замены планшетов П и ЖХ-МС/МС масс-спектрометр AB Sciex Triple Quads 5500.

Хроматографическое разделение проводили на Waters Atlantis T3 3 мкм 4,6x 100 мм при комнатной температуре. Подвижная фаза состояла из А: 100% воды (0,1% муравьиной кислоты); В: 100% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты). Скорость потока составляла 0,7 мл/мин.

Ионизацию электрораспылением в положительном режиме (ESI) выполняли на источнике ионов Turbo V® для получения протонированного иона НАД⁺ и карбамазепина (IS). Для количественного анализа был выбран метод мониторинга нескольких реакций (MRM). Оптимизированные переходы были 664,038→427,9 и 237,146→194,2 для НАД⁺ и карбамазепина, соответственно. Параметры прибора были установлены следующим образом: напряжение электрораспыления: 5500 V; изолирующий газ: 40 фунтов на кв. дюйм (275 кПа); газ небулайзера: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ турбины: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ для столкновения: 10 фунтов на кв. дюйм (69 кПа); температура: 400°C. Параметры, зависящие от соединений, перечислены в следующей таблице:

Соединение №	НАД ⁺	Карбамазепин (IS)
Переход	664,038→427,9	237,146→194,2
DP	61	101
CE	35	25
CXP	14	18

НАД⁺ готовили в воде с перемешиванием при 10 ммоль/л (свободная форма) в качестве стандартного исходного раствора. Калибровочные стандартные рабочие растворы готовили при концентрациях 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 и 5000 мкмоль/мл путем последовательного разбавления стандартного базового раствора водой. Рабочие растворы для контроля качества при концентрациях 20, 50, 100, 200, 500 и 4000 мкмоль/мл готовили путем последовательного разбавления стандартного базового раствора водой. Данные образцы контроля качества были получены в день анализа таким же образом, как и стандарты для

калибровки. Карбамазепин готовили в ДМСО с перемешиванием при концентрации 1 мг/мл (свободная форма) в качестве стандартного исходного раствора. Затем готовили конечную концентрацию IS 20 нг/мл путем разбавления базового раствора IS водой.

2 мкл рабочего раствора каждого калибровочного стандарта (50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 мкмоль/л) добавляли к 20 мкл пустой матрицы для получения калибровочных стандартов 5~500 мкмоль/л (5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 мкмоль/л) в общем объеме 22 мкл. Пять образцов контроля качества при 5, 10, 20, 50 и 400 мкмоль/л готовили независимо от тех, которые использовали для калибровочных кривых. Данные образцы контроля качества были получены в день анализа таким же образом, как и стандарты для калибровки.

Стандарты 22 мкл, образцы 22 мкл контроля качества добавляли к 200 мкл 0,5 Н хлорной кислоты и 30 мкл воды, содержащей смесь IS для осаждения белка, и добавляли 22 мкл неизвестных образцов (20 мкл "селезенка:0,5 Н хлорная кислота=1:4" с 2 мкл пустого раствора) к 184 мкл 0,5 Н хлорной кислоты, 16 мкл воды и 30 мкл воды, содержащей смесь IS для осаждения белка. Затем образцы перемешивали в течение 30 с. После центрифугирования при 4 градусах Цельсия, 4000 об/мин в течение 15 мин. Супернатант разбавляли 4 раза раствором 5 ммоль/л формиата аммония. 3 мкл разбавленного супернатанта вводили в систему ЖХ/МС/МС для количественного анализа.

Система ЖХ-МС/МС содержала дегазатор DGU-20A5R, С, жидкостный хроматограф LC-30AD, интерфейсный модуль шины CBM-20A, автосэмплер SIL-30AC, устройство для замены планшетов П и ЖХ/МС/МС масс-спектрометр AB Sciex Triple Quads 5500.

Хроматографическое разделение проводили на Waters Atlantis T3 3 мкм 4,6x 100 мм при комнатной температуре. Подвижная фаза состояла из А: 100% воды (0,1% муравьиной кислоты); В: 100% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты). Скорость потока составляла 0,7 мл/мин. Объем впрыска составлял 3 мкл. Градиент элюирования указан в следующей таблице:

Время (мин)	А (%)	В (%)
0,01	100	0,00
0,50	100	0,00
3,40	0,00	100
5,00	0,00	100
5,01	100	0,00
5,50	100	0,00

Ионизацию электрораспылением в положительном режиме (ESI) проводили на источнике ионов Turbo V® с получением протонированного иона НАД⁺ и карбамазепина (IS). Для количественного анализа был выбран метод мониторинга нескольких реакций (MRM). Оптимизированные переходы были 664,038→427,9 и 237,146→194,2 для НАД⁺ и карбамазепина, соответственно. Параметры прибора были установлены следующим образом: напряжение электрораспыления: 5500 V; изолирующий газ: 40 фунтов на кв. дюйм (275 кПа); газ небулайзера: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ турбины: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ для столкновения: 10 фунтов на кв. дюйм (69 кПа); температура: 400°C. Параметры, зависящие от соединений, перечислены в следующей таблице:

Соединение №	НАД ⁺	Карбамазепин (IS)
Переход	664,038→427,9	237,146→194,2
DP	61	101
CE	35	25
СХР	14	18

Количественное определение АДФР.

Был разработан биоаналитический метод количественного определения АДФР, и его использовали для изучения ФК/ФД. В этом методе используется экстракция образцов методом преципитации белка (PP) с использованием ацетонитрила с последующим анализом ЖХ/МС/МС и продемонстрирован линейный диапазон анализа от 5 до 5000 мкмоль/л при использовании объема образца 0,01 мл. Данный анализ успешно применяли в анализе образцов, таких как селезенка и печень.

Для приготовления раствора внутреннего стандарта (IS) использовали DS-аденозин. Информация об этих соединениях приведена в таблице ниже:

Соединение №	MW	FW	Условия хранения
АДФР	559,1	559,1	-20°C
D5-Аденозин	282,16	282,16	-20°C

Система ЖХ-МС/МС содержала дегазатор DGU-20A5R, С, жидкостный хроматограф LC-30AD, интерфейсный модуль шины CBM-20A, автосэмплер SIL-30AC, устройство для замены планшетов П и

ЖХ/МС/МС масс-спектрометр AB Sciex Triple Quads 5500.

Хроматографическое разделение проводили на Waters Atlantis T3 4 мкм 3×100 мм при комнатной температуре. Подвижная фаза состояла из А: 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в воде; В: 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в воде. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин.

Ионизацию электрораспылением в положительном режиме (ESI) проводили на источнике ионов Turbo V® с получением протонированного иона АДФР и дексаметазона (IS). Для количественного анализа был выбран метод мониторинга нескольких реакций (MRM). Оптимизированные переходы составили 560,105→136,1 и 283,163→145,9 для АДФР и D5-аденозина соответственно. Параметры прибора были установлены следующим образом: напряжение электрораспыления: 5500 V; изолирующий газ: 40 фунтов на кв. дюйм (275 кПа); газ небулайзера: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ турбины: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ для столкновения: 10 фунтов на кв. дюйм (69 кПа); температура: 400°C. Параметры, зависимые от соединений, перечислены в таблице ниже:

Соединение №	АДФР	D5-Аденозин (IS)
Переход	560,105→136,1	283,163→145,9
DP	76	72
CE	47	25
CXP	8	20

АДФР готовили в 0,5 М хлорной кислоте с перемешиванием при концентрации 1 мг/мл (свободная форма) в качестве стандартного исходного раствора. Калибровочные стандартные рабочие растворы готовили при концентрациях 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 и 5000 нг/мл путем последовательного разбавления стандартного базового раствора с помощью 50% MeOH (0,1% муравьиной кислоты) в воде. Рабочие растворы для контроля качества при концентрациях 10, 20, 50, 500, 1600 и 4000 нг/мл готовили путем последовательного разбавления стандартного базового раствора с помощью 50% MeOH (0,1% муравьиной кислоты) в воде. Данные образцы контроля качества были получены в день анализа таким же образом, как и стандарты для калибровки.

D5-Аденозин готовили в MeOH с перемешиванием при концентрации 0,1 мг/мл (свободная форма) в качестве стандартного исходного раствора. Затем готовили конечную концентрацию IS 50 нг/мл путем разбавления базового раствора IS MeOH с 0,1% муравьиной кислоты.

20 мкл рабочего раствора каждого калибровочного стандарта (5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 и 5000 нг/мл) добавляли к 20 мкл пустого раствора 0,05 моль/л хлорной кислоты для получения калибровочных стандартов 5-5000 нг/мл (5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 и 5000 нг/мл) в общем объеме 40 мкл. Образцы контроля качества (КК) при 10 (низкий-1), 20, (низкий-2), 50 (низкий-3), 500 (средний-1), 1600 (средний-2) и 4000 (высокий) нг/мл в 0,05 М ПА готовили независимо от используемых для калибровочных кривых. Данные образцы контроля качества были получены в день анализа таким же образом, как и стандарты для калибровки. Стандарты 40 мкл, образцы 40 мкл контроля качества добавляли к 200 мкл метанола и 0,1% муравьиной кислоты, содержащих смесь IS для осаждения белка, и добавляли 40 мкл неизвестных образцов (20 мкл печени/селезенки с 20 мкл "50% раствора метанола в воде (0,1% муравьиной кислоты)" к 200 мкл метанола и 0,1% муравьиной кислоты, содержащих смесь IS для осаждения белка. Затем образцы перемешивали в течение 30 секунд. После центрифугирования при 4 градусах Цельсия, 4000 об/мин в течение 5 мин. Супернатант разбавляли 2 раза ДИ водой. 15 мкл разбавленного супернатанта вводили в систему ЖХ/МС/МС с условиями ЖХ-МС/МС для количественного анализа

Система ЖХ-МС/МС содержала дегазатор DGU-20A5R, С, жидкостный хроматограф LC-30AD, интерфейсный модуль шины SVM-20A, автосэмплер SIL-30AC, Устройство для замены планшетов П и ЖХ/МС/МС масс-спектрометр AB Sciex Triple Quads 5500.

Хроматографическое разделение проводили на Waters Atlantis T3 4 мкм 3×10 мм при комнатной температуре. Подвижная фаза состояла из А: 5% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в воде; В: 95% ацетонитрила (0,1% муравьиной кислоты) в воде. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин. Объем впрыска составлял 15 мкл. Градиент элюирования указан в таблице ниже:

Время (мин)	А (%)	В (%)
0,01	100	0,00
0,20	100	0,00
2,60	70,0	30,0
3,50	10,0	90,0
3,80	10,0	90,0
3,81	100	0,00
4,30	100	0,00

Ионизацию электрораспылением в положительном режиме (ESI) проводили на источнике ионов

Turbo V® с получением протонированного иона АДФР и дексаметазона (IS). Для количественного анализа был выбран метод мониторинга нескольких реакций (MRM). Оптимизированные переходы составили 559,326→497,20 и 393,128→373,200 для ERAS-601 и дексаметазона, соответственно. Параметры прибора были установлены следующим образом: напряжение электрораспыления: 5500 V; изолирующий газ: 40 фунтов на кв. дюйм (275 кПа); газ небулайзера: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ турбины: 50 фунтов на кв. дюйм (345 кПа); газ для столкновения: 10 фунтов на кв. дюйм (69 кПа); температура: 400°C. Параметры, зависящие от соединений, перечислены в таблице ниже:

Соединение №	ERAS-601(PO)	Дексаметазон (IS)
Переход	560,105→136,1	283,163→145,9
DP	76	72
CE	47	25
CXP	8	20

Исследование ФД *in vivo*.

Мышам C57BL/6 вводили носитель и диапазон доз каждого ингибитора CD38 в составе 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) + 0,1% Tween 80 доведенном до pH ~3,5 буфером с лимонной кислотой. Образцы плазмы ФК собирали в конечной точке. Около 500 мкл цельной крови собирали в пробирку объемом 1,5 мл, содержащую 20 мкл 15% раствора дикалий этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА-2К). Пробу центрифугировали при 6000 об/мин, 4°C в течение 5 мин для выделения около 200 мкл плазмы и отправляли на биоанализ. Целая селезенка и образцы левой доли печени собирали в конечной точке для измерения НАД⁺ или АДФР. Образцы печени и селезенки разрезали до 100-400 мг/каждый с регистрацией масс во влажном состоянии и помещали в пробирку, содержащую 0,5 Н хлорную кислоту (соотношение 1:4 (мг/мкл)) в течение 30 с. Образцы замораживали в сухом льду и хранили при -80°C.

Образцы хранили при температуре -80°C, при этом пробоподготовку проводили сразу после извлечения из морозильной камеры из-за нестабильности НАД⁺ в матрицах при комнатной температуре. Лизирующую матрицу Medal Bead добавляли в каждую пробирку вместе с 4-кратным разведением образца смесью 80:20 ацетонитрил:вода, содержащей ингибитор CD38 и O18НАД⁺. Пробы гомогенизировали на MP FastPrep-24 при 6 м/с в течение 60 секунд. Гомогенат центрифугировали при 13000 об/мин в течение 5 мин, супернатант переносили в 96-луночный планшет и разбавляли водой 1:10. Анализ НАД⁺ выполняли путем введения 10 мкл на колонку Zorbax Hilic Plus на ВЭЖХ Agilent 1290 и масс-спектрометре Sciex API4000, отслеживая переход 664-428 для НАД⁺ и 668-136 для внутреннего стандарта O18НАД⁺. ЖХ-разделение достигали с подвижной фазой А - вода с 0,1% ацетата аммония и подвижной фазой В - ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты, начиная с 98% подвижной фазы А с последующим 0,5-минным градиентом до 5% подвижной фазы. Данные представляли как отношение площади НАД⁺ к внутреннему стандарту O18НАД⁺.

Фиг. 1А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 7. Фиг. 1В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 7.

Фиг. 2А представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 7. Фиг. 2В представляет собой график концентрации АДФР в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 7

Фиг. 3А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 115. Фиг. 3В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 115.

Фиг. 4А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 191. Фиг. 4В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 191.

Фиг. 5А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 195. Фиг. 5В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 195.

Фиг. 6А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 189. Фиг. 6В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 189.

Фиг. 7А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 193. Фиг. 7В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 193.

Фиг. 8А представляет собой график концентрации НАД⁺ в селезенке в одной временной точке после дозирования различным количеством Примера 182. Фиг. 8В представляет собой график концентрации НАД⁺ в печени в одной временной точке после дозирования различным количеством примера 182.

Пример С. Исследование эффективности на модели В16F10.

Опухолевые клетки В16-F10 (ATCC, № по каталогу CRL-6475) поддерживали *in vitro* в виде моно-слойной культуры в среде DMEM (Gibco, № по каталогу 11995-040) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Biological Industries, № по каталогу 04-002-1A), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Hyclone, номер по каталогу SV30010) при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки регулярно пассировали два раза в неделю путем обработки трипсин-ЭДТА (Gibco, кат № 25200-072). Клетки, выращенные до конfluenceности около 70-80%, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли. Культивированные клетки В16-F10 собирали, ресуспендировали в базовой среде при плотности 2×10⁷ клеток/мл с жизнеспособностью >90%. Самкам мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель (Shanghai LingChang Biotech Co., LTD) инокулировали подкожно на правом боку 1×10⁶ в 0,05 мл базовой среды для развития опухоли. Опухоли измеряли в двух измерениях для мониторинга роста, как только средний объем приближался к желаемому диапазону. Объем опухоли (TV) рассчитывали по формуле: TV=0,5 а×b², где а и b - длинный и короткий диаметры опухоли.

Мышей разделяли на 4 группы, 12 мышей на группу. Обработку начинали на второй день после инокуляции (обозначенный как D1), и мышей обрабатывали носителем (перорально QD), Примером 7 (300 мг/кг, перорально QD), носитель+анти-mPD-L1 (10 мг/кг, внутривенно, QW), Примером 7 (300 мг/кг, перорально QD) + анти-mPD-L1 (10 мг/кг, внутривенно, QW) соответственно. Размеры опухолей измеряли три раза в неделю во время обработки. Выживаемость отслеживали по объему опухоли, превышающему 2000 мм³ в качестве конечной точки. Анти-mPD-L1 получали от BioXCell (номер по каталогу BE0101, номер партии 696618M).

Образец 60 мкл цельной крови собирали в пробирку, содержащую 8 мкл 15% раствора дикалий этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА-2К) на День 1 и в конечной точке. Образцы центрифугировали при 4°C, 5000 об/мин в течение 5 мин для выделения 20 мкл плазмы и отправляли на биологический анализ. Цельную селезенку, левые доли печени и образцы опухоли собирали в конечной точке для измерения НАД⁺ или АДФР. Образцы тканей разрезали до 100-400 мг/каждый с регистрацией масс во влажном состоянии и помещали в пробирку, содержащую 0,5 Н хлорную кислоту (соотношение 1:4 (мг/мкл)) в течение 1 мин 30 с. Образцы замораживали в сухом льду и хранили при -80°C.

Уровни соединения примера 7 определяли анализом ВЭЖХ-МС/МС. Готовили базовый раствор 1 мг/мл примера 7 в ДМСО. Для неразбавленных образцов плазмы аликвоту 10 мкл образца добавляли к 200 мкл внутреннего стандарта (IS) (диклофенак, 400 нг/мл) в ацетонитриле (ACN). Смесь перемешивали при 750 об/мин в течение 10 мин и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 10 мин. Вводили аликвоту 1,0 мкл супернатанта для анализа ЖХ-МС/МС. Для 10-кратно разбавленных образцов плазмы аликвоту 3 мкл образца добавляли к 27 мкл пустой плазмы, затем добавляли к 600 мкл IS (диклофенак, 100 нг/мл) в ACN. Смесь перемешивали при 750 об/мин в течение 5 мин и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 мин. Вводили аликвоту 1,0 мкл супернатанта для анализа ЖХ-МС/МС.

Фиг. 9А представляет собой график среднего объема опухоли В16-F10 у мышей, дозированных Примером 7.

Фиг. 9В представляет собой график среднего объема опухоли В16-F10 у мышей, дозированных Примером 7 и анти-mPD-L1.

Фиг. 10 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью В16-F10, обрабатываемых анти-mPD-L1 (10 мг/кг), и обрабатываемых примером 7 (300 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (10 мг/кг). Пример 7 в комбинации с анти-mPD-L1 давал значительное преимущество в выживаемости по сравнению с мышами, получавшими носитель или анти-mPD-L1 (значение $p < 0,0001$).

Пример D. Исследование эффективности в модели MC-38.

Опухолевые клетки MC-38 (NCI) поддерживали *in vitro* в виде моно-слойной культуры в среде DMEM (Gibco, № по каталогу 11995-065) с добавлением 10% инактивированной нагреванием фетальной бычьей сыворотки (Gibco, № по каталогу 10099-141), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Hyclone, номер по каталогу SV30010) при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки регулярно пассировали два раза в неделю путем обработки трипсин-ЭДТА (Gibco, кат № 25200-072). Клетки, выращенные до конfluenceности около 70-80%, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли. Культивированные клетки MC-38 собирали, ресуспендировали в базовой среде при плотности 1×10⁷ клеток/мл с жизнеспособностью >90%. Самкам мышей C57BL/6 возрастом 6-8 недель (Shanghai LingChang Biotech Co., LTD) инокулировали подкожно на правом боку 1×10⁶ в 0,1 мл базовой среды для развития опухоли. Опухоли измеряли в двух измерениях для мониторинга роста как только средний объем приближался к желаемому диапазону. Объем опухоли (TV) рассчитывали по формуле: TV=0,5 а × b², где а и b - длинный и короткий диаметры опухоли. Применяли анти-mPD-1 от BioXCell (кат. № BE0146, номер образца 73501901).

Мышей разделяли на 4 группы, 12 мышей на группу. Обработку начинали на второй день после инокуляции (определяемый как день 0) и мышей обрабатывали носителем (0,5% ГПМЦ+0,1% Tween 80 в лимоннокислом буфере с pH 3,5) (0,2 мл/20 г, перорально, два раза в сутки), примером 7 (60 мг/кг, перорально, два раза в день), носитель+анти-mPD-1 (0,2 мл/20 г, перорально, два раза в день+5 мг/кг, внутривенно, два раза в неделю), пример 7+анти-mPD-1 (60 мг/кг, перорально, BID+5 мг/кг, внутривенно,

шинно, два раза в неделю), соответственно. На день 1, день 7, день 15 и день 22, мышам измеряли температуру тела. Размеры опухолей измеряли три раза в неделю во время обработки. Выживаемость отслеживали по объему опухоли, превышающему 2000 мм³ в качестве конечной точки. Все исследование прекращали в день 28.

Образец 60 мкл цельной крови собирали в пробирку, содержащую 8 мкл 15% раствора дикалий этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА-2К). Образец центрифугировали при 4°C, 5000 об/мин в течение 5 мин для выделения 20 мкл плазмы и отправляли на биологический анализ. Цельную селезенку, левые доли печени и образцы опухоли собирали в конечной точке для измерения НАД⁺ или АДФР. Образцы тканей разрезали до 100-400 мг/каждый с регистрированием масс во влажном состоянии и помещали в пробирку, содержащую 0,5 Н хлорную кислоту (соотношение 1:4 (мг/мкл)) в течение 1 мин 30 секунд. Образцы замораживали в сухом льду и хранили при -80°C.

Уровни соединения примера 7 определяли анализом ВЭЖХ-МС/МС. Готовили базовый раствор 3 мг/мл Примера 7 в ДМСО. Для неразбавленных образцов плазмы аликвоту 10 мкл образца добавляли к 200 мкл внутреннего стандарта (IS) (диклофенак, 400 нг/мл) в ацетонитриле (ACN). Для разбавленных образцов аликвоту 1 мкл образца добавляли к 9 мкл пустой плазмы, и коэффициент разбавления составлял 10. Смесь перемешивали в течение 10 мин и центрифугировали при 5800 об/мин в течение 10 мин. Вводили аликвоту 0,5 мкл супернатанта для анализа ЖХ-МС/МС.

Фиг. 11А представляет собой график среднего объема опухоли МС-38 у мышей, дозированных Примером 7.

Фиг. 11В представляет собой график среднего объема опухоли МС-38 у мышей, дозированных Примером 7 и анти-mPD-L1.

Фиг. 12 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью МС-38, обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг).

Фиг. 13 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью МС-38, обрабатываемых анти-mPD-L1 (5 мг/кг), и обрабатываемых Примером 7 (60 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (5 мг/кг).

Пример Е. Исследование эффективности в модели Cloudman S91.

Клетки Cloudman S91 (ATCC, CCL-53.1TM) поддерживали *in vitro* в виде монослойной культуры в среде F12K (Gibco, № 21127-002) с добавлением 2,5% фетальной бычьей сыворотки, инактивированной нагреванием (Gibco, № по каталогу 10099-141) и 15% лошадиной сыворотки (Biological Industries, № 04-004-1A), 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (Nyclone, № по каталогу SV30010) при 37°C в атмосфере с 5% CO₂ в воздухе. Опухолевые клетки регулярно пассировали два раза в неделю путем обработки трипсин-ЭДТА (Gibco, кат № 25200-072). Клетки, выращенные до конfluenceности около 70%-80%, собирали и подсчитывали для инокуляции опухоли. Культивированные клетки Cloudman S91 собирали, ресуспендировали в базовой среде при плотности 5×10⁷ клеток/мл с жизнеспособностью >90%. Самкам мышей DBA/2 возрастом 8-10 недель (Vital River) инокулировали подкожно на правом боку 5×10⁶ в 0,1 мл базовой среды для развития опухоли. Опухоли измеряли в двух измерениях для мониторинга роста, как только средний объем приближался к желаемому диапазону. Объем опухоли (TV) рассчитывали по формуле: TV=0,5 a×b², где a и b - длинный и короткий диаметры опухоли. Применяли анти-mPD-1 от BioXCell (кат. № BE0146, номер образца 73501901).

Мышей разделяли на 4 группы, 12 мышей на группу. Обработку начинали на второй день после инокуляции (определяемый как день 1) и мышей обрабатывали носителем (0,5% ГПМЦ+0,1% Tween 80 в лимоннокислом буфере с pH 3,5) (0,2 мл/20 г, перорально, два раза в сутки), Примером 7 (60 мг/кг, перорально, два раза в день), носитель+анти-mPD-1 (0,2 мл/20 г, перорально, два раза в день+5 мг/кг, внутрибрюшинно, два раза в неделю), Пример 7+анти-mPD-1 (60 мг/кг, перорально, BID+5 мг/кг, внутрибрюшинно, два раза в неделю), соответственно. На день 1, день 8, день 15 и день 22, мышам измеряли температуру тела. Размеры опухолей измеряли три раза в неделю во время обработки. Выживаемость отслеживали по объему опухоли, превышающему 2000 мм³ в качестве конечной точки. Все исследование прекращали в день 29.

Образец 60 мкл цельной крови собирали в пробирку, содержащую 5 мкл 15% раствора дикалий этилендиаминетрауксусной кислоты (ЭДТА-2К). Образец центрифугировали при 4°C, 6000 об/мин в течение 5 мин для выделения 20 мкл плазмы и отправляли на биологический анализ. Цельные селезенки, левые доли печени и образцы опухоли собирали в конечной точке для измерения НАД⁺ или АДФР. Образцы тканей разрезали до 100-400 мг/каждый с регистрированием масс во влажном состоянии и помещали в пробирку, содержащую 0,5 Н хлорную кислоту (соотношение 1:4 (мг/мкл)) в течение 1 мин 30 секунд. Образцы замораживали в сухом льду и хранили при -80°C.

Уровни соединения Примера 7 определяли анализом ВЭЖХ-МС/МС. Готовили базовый раствор 1 мг/мл Примера 7 в ДМСО. Для неразбавленных образцов плазмы аликвоту 10 мкл образца добавляли к 200 мкл внутреннего стандарта (IS) (диклофенак, 400 нг/мл) в ацетонитриле (ACN). Для разбавленных образцов аликвоту 1 мкл образца разбавляли 9 мкл пустой матрицы, и коэффициент разбавления составлял 10. Смесь перемешивали в течение 10 мин и центрифугировали при 5800 об/мин в течение 10 мин.

Вводили аликвоту 0,5 мкл супернатанта для анализа ЖХ-МС/МС.

Фиг. 14А представляет собой график среднего объема опухоли Cloudman S91 у мышей, дозированных Примером 7.

Фиг. 14В представляет собой график среднего объема опухоли Cloudman S91 у мышей, дозированных Примером 7 и анти-mPD-L 1.

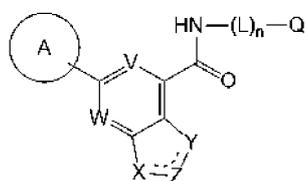
Фиг. 15 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью Cloudman S91, обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг).

Фиг. 16 представляет собой график процента выживаемости мышей с опухолью Cloudman S91, обрабатываемых анти-mPD-L1 (5 мг/кг), и обрабатываемых примером 7 (60 мг/кг) в комбинации с анти-mPD-L1 (5 мг/кг).

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеуказанного описания. Также подразумевается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, приведенная в данном изобретении, включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где

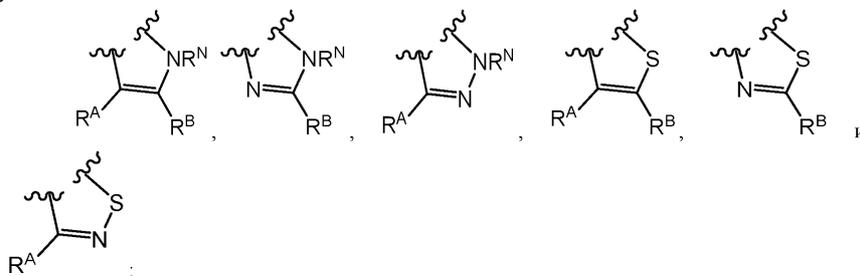
V представляет собой N;

W представляет собой N;

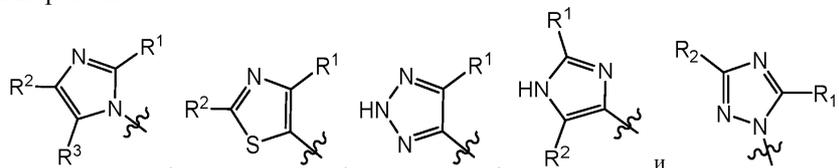
указанный фрагмент, представленный:



выбран из



Кольцо A выбрано из



R^1 , R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^N независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^A и R^B независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

L представляет собой C_{1-4} алкиленовый линкер;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где указанный C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Su^1 , Su^1-C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$,

$S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Su^1 , CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

где Q не представляет собой H когда n равно 0;

каждый Su^1 независимо выбран из группы, включающей C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил в R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Su^2 , Su^2 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый Su^2 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей OH, CN, amino, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^{e1} , R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

где термин "гетероарил" относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому углеводородному фрагменту, имеющему 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

где термин "гетероциклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому неароматическому кольцу или кольцевой системе, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

где один или более кольцеобразующих атомов C или N любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой;

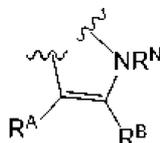
где один или более кольцеобразующих атомов S любой вышеуказанной гетероциклоалкильной

группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный фрагмент, представленный:



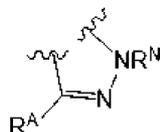
представляет собой



3. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где указанный фрагмент, представленный:



представляет собой



4. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^A представляет собой H.

5. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C₁₋₁₀алкил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₄циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C₁₋₁₀алкил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₄циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy¹, Cy¹-C₁₋₄алкил, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{cl}R^{d1}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{cl}R^{d1}, C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(O)R^{b1}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}S(O)R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{cl}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, где указанный C₁₋₆алкил и C₂₋₆алкинил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C₁₋₆алкокси и NR^{cl}C(O)R^{b1}.

6. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C₁₋₁₀алкил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₄циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C₁₋₁₀алкил, C₆₋₁₀арил, C₃₋₁₄циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy¹, Cy¹-C₁₋₄алкил, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{cl}R^{d1}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{cl}R^{d1}, C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(O)R^{b1}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}S(O)R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{cl}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C₁₋₆алкокси и NR^{cl}C(O)R^{b1}.

7. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C₁₋₁₀алкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy¹, Cy¹-C₁₋₄алкил, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{cl}R^{d1}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{cl}R^{d1}, C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}C(O)R^{b1}, NR^{cl}C(O)OR^{al}, NR^{cl}C(O)NR^{cl}R^{d1}, NR^{cl}S(O)R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂R^{b1}, NR^{cl}S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{cl}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} и S(O)₂NR^{cl}R^{d1}, где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C₁₋₆алкокси и NR^{cl}C(O)R^{b1}.

8. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C₁₋₄алкил.

9. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q выбран из C₁₋₄алкила и C₁₋₄галогеналкила.

10. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy¹, Cy¹-C₁₋₄алкил, галоген, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₁₋₆галогеналкил, CN, NO₂, OR^{al}, SR^{al}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{cl}R^{d1}, C(O)OR^{al}, OC(O)R^{b1}, OC(O)NR^{cl}R^{d1}, C(=NR^{cl})NR^{cl}R^{d1},

20. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный Cy^1 , галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом или OR^{a1} , где указанный C_{1-6} алкил и C_{2-6} алкинил необязательно замещены C_{1-6} алкокси или $NR^{c1}R^{d1}$.

21. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy^1 , Cy^1 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$.

22. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой 5-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$.

23. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из Cy^1 , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $C(O)R^{b1}$ и $S(O)_2R^{b1}$.

24. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой метиленовый линкер.

25. Соединение по любому из пп.1-23, или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0.

26. Соединение по любому из пп.1-24, или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1.

27. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, где

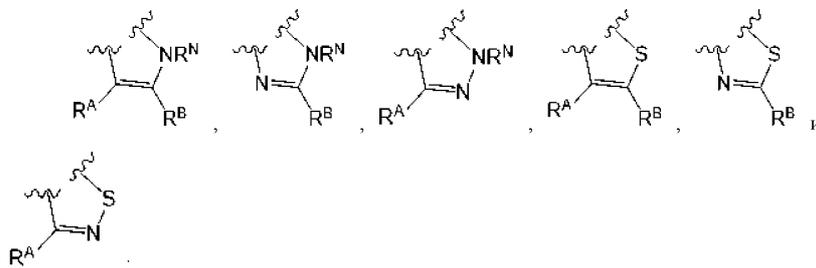
V представляет собой N;

W представляет собой N;

указанный фрагмент, представленный



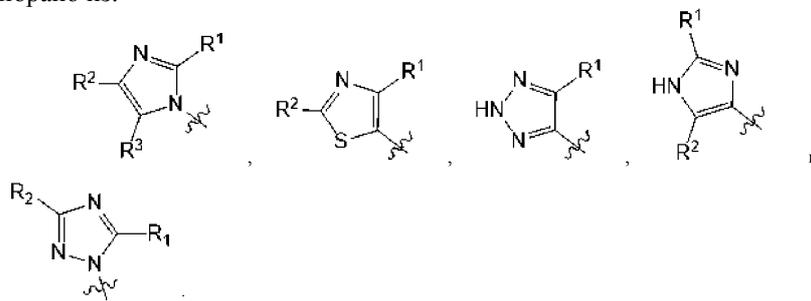
выбран из



каждый R^N независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^A и R^B независимо выбран из H и C_{1-4} алкила

Кольцо A выбрано из:



каждый R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

L представляет собой метилен;

n равно 0 или 1;

Q представляет собой C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил, где каждый указанный C_{1-10} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-14-членный гетероциклоалкил в Q необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Cy^1 , Cy^1 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, CN, NO_2 , OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и

$S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, C_{1-6} алкокси и $NR^{c1}C(O)R^{b1}$;

где Q не представляет собой H когда n равно 0;

каждый Su^1 независимо выбран из группы, включающей C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил в R^1 , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} и R^{d2} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей Su^2 , Su^2 - C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

или R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый Su^2 представляет собой C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ и $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

каждый R^3 , R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из группы, включающей H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, где каждый указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-7} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил и 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей OH, CN, amino, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил и C_{1-6} галогеналкокси;

каждый R^{e1} , R^{e2} и R^{e3} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN;

где один или более кольцообразующих атомов C или N любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены оксо (=O) группой; и

где один или более кольцообразующих атомов S любой вышеуказанной гетероциклоалкильной группы необязательно замещены одной или двумя оксо (=O) группами.

28. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7H-пурин-6-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-фтор-6-(трифторметил)бензил)-2-(тиазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5-метил-5H-пирроло[3,2-d]пири-

- 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-(метиламино)этокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(2-(диметиламино)этокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-метилпирролидин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-циклобутил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(циклогексилметил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-бензил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-(метиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиридин-2-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-фенил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(5-метоксипиридин-2-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4-хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(3-хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(2-хлорфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-циклопентил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-циклогептил-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-изопропил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-морфолиноэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.
29. Соединение по п.1 или 2, выбранное из группы, включающей:
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(цианометокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-((2,2-дифторэтил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1г,4г)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-

карбоксамид;

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-8-метил-7H-пурин-6-карбоксамид;

N-[4-(1-циано-1-метилэтил)фенил]-2-имидазол-1-ил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-3-метилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1S,4r)-4-((S)-2-гидрокси-3-метилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((3S,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3S)-3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1S,3R)-3-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидроксипропокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((S)-2-гидрокси-2,3-диметилбутокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((R)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1R,4r)-4-((S)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропанамидо)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метокси-4-метилциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-цианофенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(3-фтор-4-(2-метоксиэтокси)фенил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(метоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-(2-(2-(диметиламино)этокси)этокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(4-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-(2-морфолиноацетил)пиперидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-(6-хлорпиридин-2-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-7H-пурин-6-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-цианоциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(6-(2-(диметиламино)этокси)пиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-7H-пурин-6-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(пиримидин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-морфолиноциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(5-хлор-6-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(2-(4,4-дифторциклогексил)этил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(6-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(изоксазол-3-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(1-фенилциклопропил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтокси)пиримидин-5-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(((1r,4r)-4-цианоциклогексил)метил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(трифторметокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-фторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-морфолиноциклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-6-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-гидроксициклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1r,4r)-4-(3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;
 N-((1s,4s)-4-(3,3-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-метоксициклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-6-метил-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(цианометил)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

30. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей:

N-(6-(3-(диметиламино)проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтокси)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-(изоиндолин-5-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(4-цианофенокси)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метилсульфонил)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(цианометокси)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(оксетан-3-иламино)циклогексил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(2,2,2-трифторэтиламино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторэтиламино)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-((3,3,3-трифторпропил)амино)циклогексил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(1-гидроксициклопропил)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(3-(трифторметил)азетидин-1-ил)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метилкарбамоил)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(ацетамидометил)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1г,4г)-4-(2,2-дифторпропил)амино)циклогексил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид; и

5-(1Н-имидазол-1-ил)-N-((1г,4г)-4-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

31. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей:

N-((1г,4г)-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1Н-имидазол-1-ил)-1Н-пиразоло[4,3-d]пи-

римидин-7-карбоксамид;

N-((1s,4s)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]-пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-(3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]-пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1r,3r)-3-(2-гидроксипропан-2-ил)циклобутил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

N-((1R,4r)-4-((R)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1S,4r)-4-((S)-1-гидроксиэтил)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-7-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1r,4r)-4-((1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-2-(1H-имидазол-1-ил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид;

5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-метил-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид; и

5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1s,4s)-4-((1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеупомянутого.

32. Соединение по п.1, представляющее собой 2-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-(2-метоксиэтокси)циклогексил)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение по п.1, представляющее собой N-((1r,4r)-4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)-5-(1H-имидазол-1-ил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Соединение по п.1, представляющее собой 5-(1H-имидазол-1-ил)-N-((1r,4r)-4-((2,2,2-трифторэтил)амино)циклогексил)-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-34, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

36. Способ ингибирования функции CD38, включающий приведение в контакт соединения по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемой соли с CD38.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что CD38 находится в клетке.

38. Способ по п.36, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт проводят *in vitro*.

39. Способ по п.36, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт проводят *in vivo*.

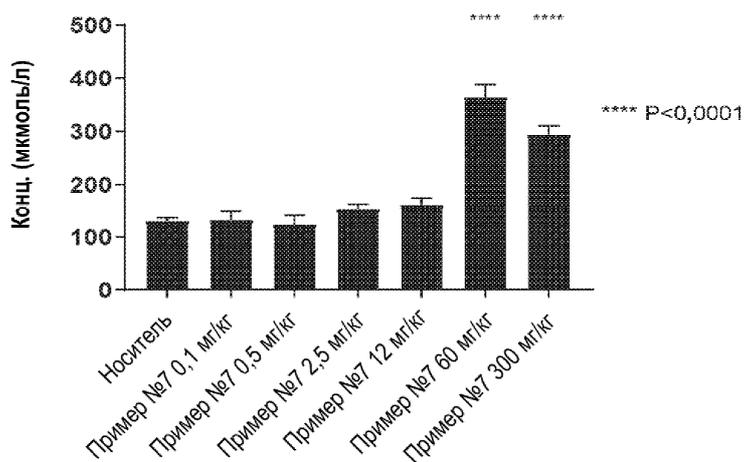
40. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-34, или его фармацевтически приемлемой соли.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак выбран из раковых заболеваний, поддающихся лечению терапией иммунной контрольной точки, раковых заболеваний, устойчивых к лечению терапией иммунной контрольной точки, аденозин-зависимых опухолей, опухолей, инфильтрированных Treg, и опухолей, инфильтрированных MDSC.

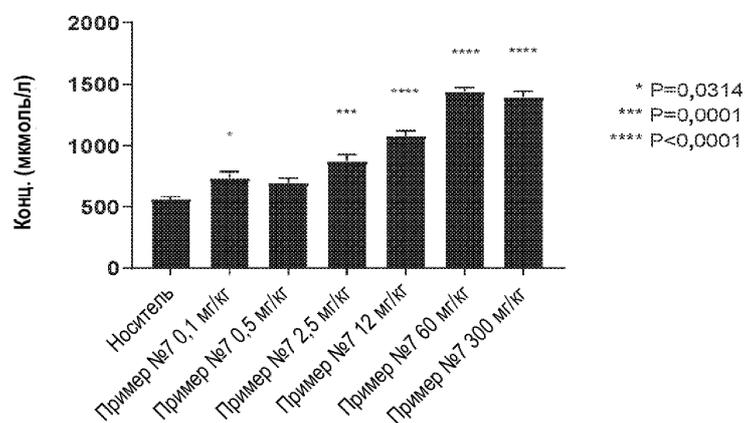
42. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак легких.

43. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой меланому.

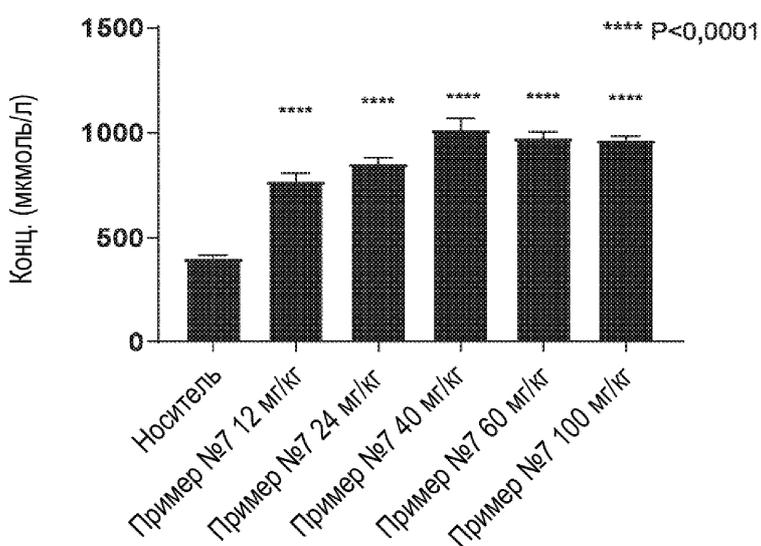
44. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак толстой кишки.

NAD⁺ в селезенке

Фиг. 1А

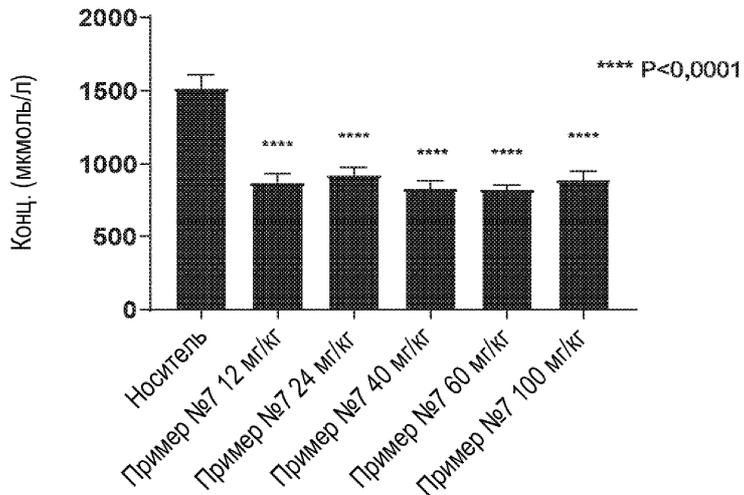
НАД⁺ в печени

Фиг. 1В

НАД⁺ в печени

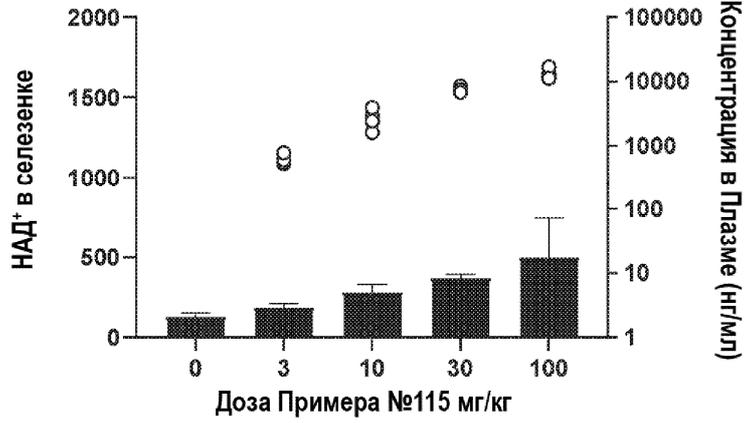
Фиг. 2А

АДФР в печени



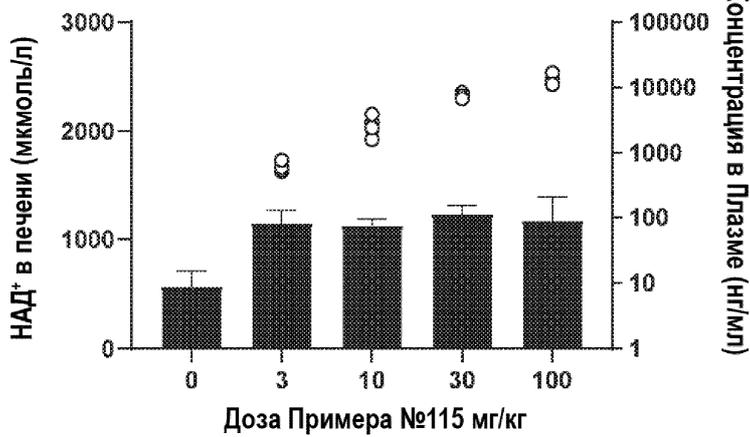
Фиг. 2В

Доза-эффект

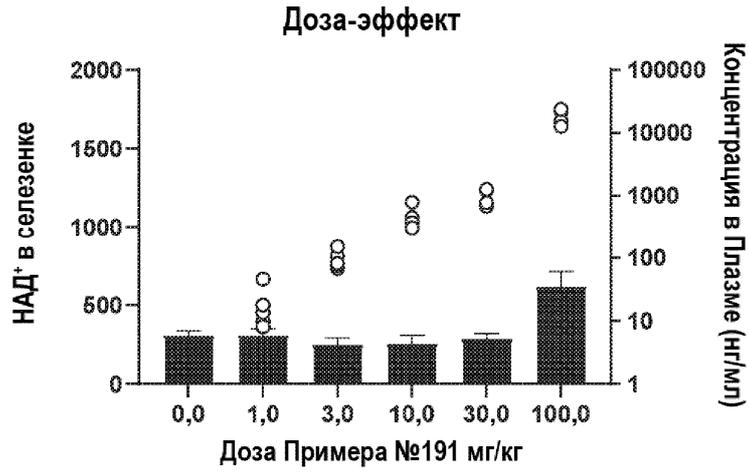


Фиг. 3А

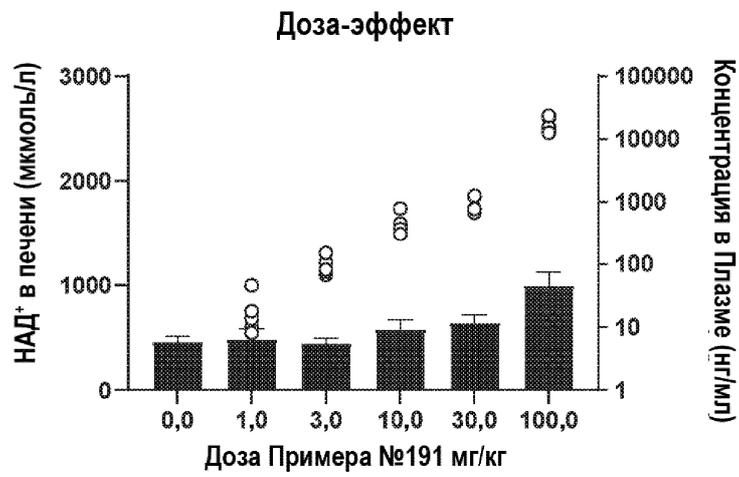
Доза-эффект



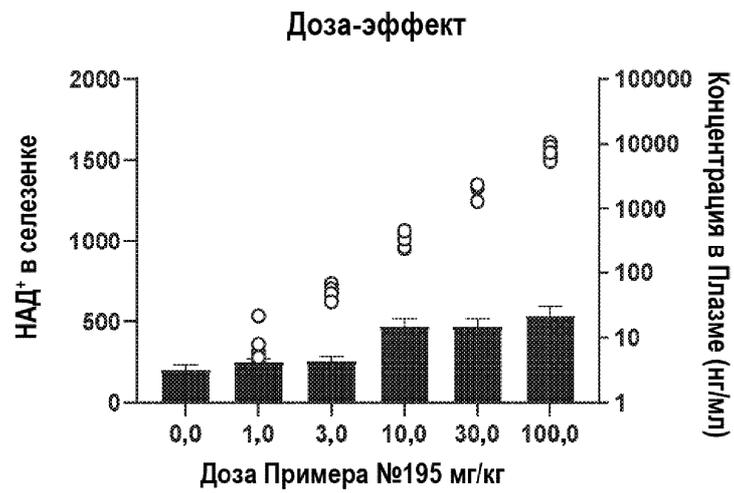
Фиг. 3В



Фиг. 4А

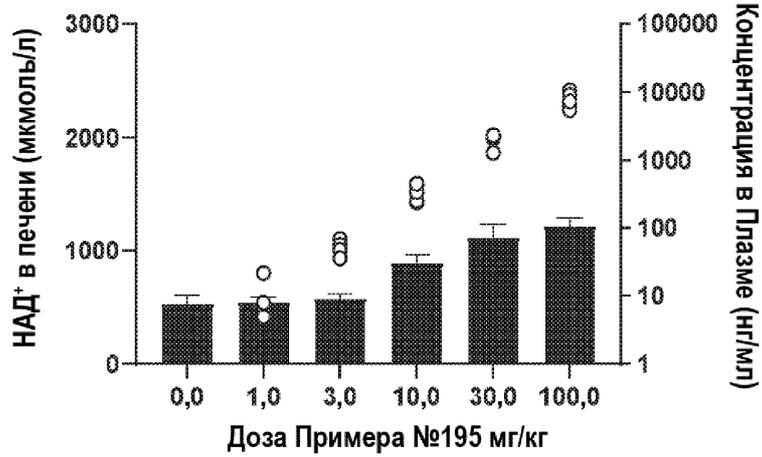


Фиг. 4В



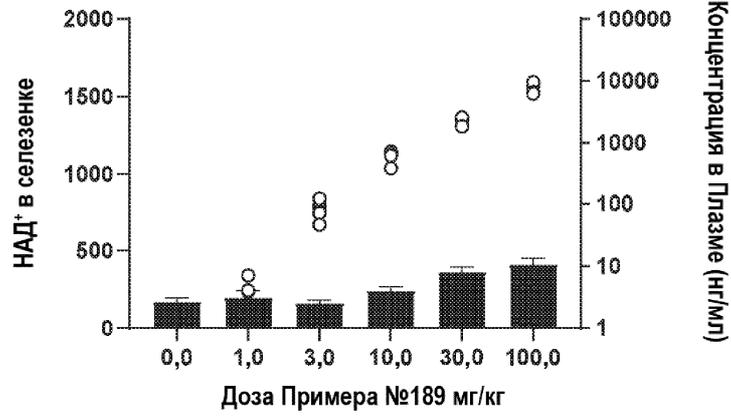
Фиг. 5А

Доза-эффект



Фиг. 5В

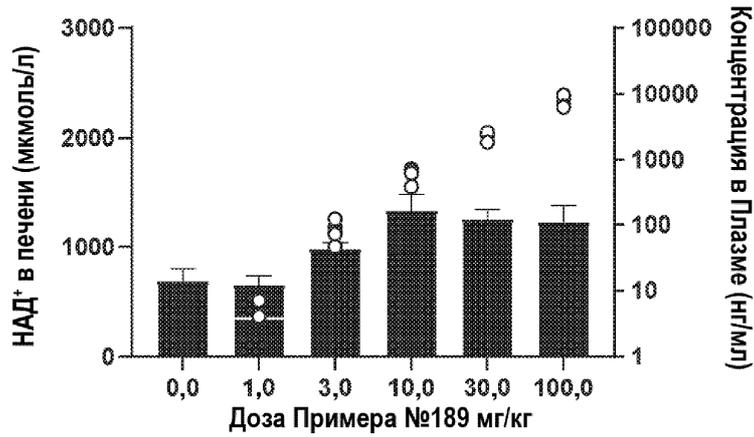
Доза-эффект



Доза Примера №189 мг/кг

Фиг. 6А

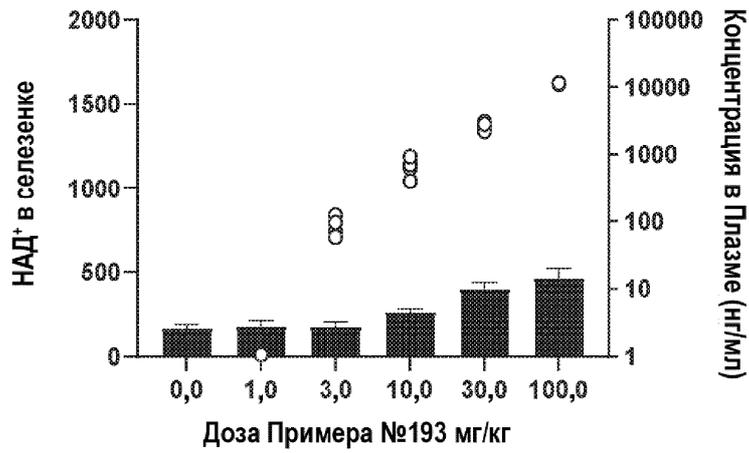
Доза-эффект



Доза Примера №189 мг/кг

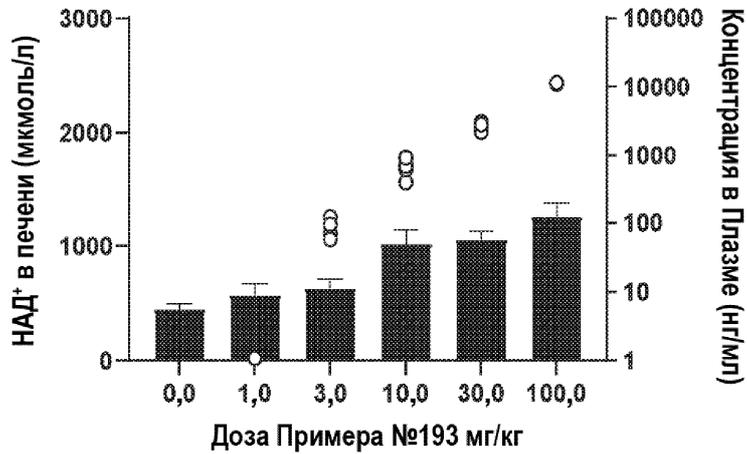
Фиг. 6В

ФК/ФД в селезенке



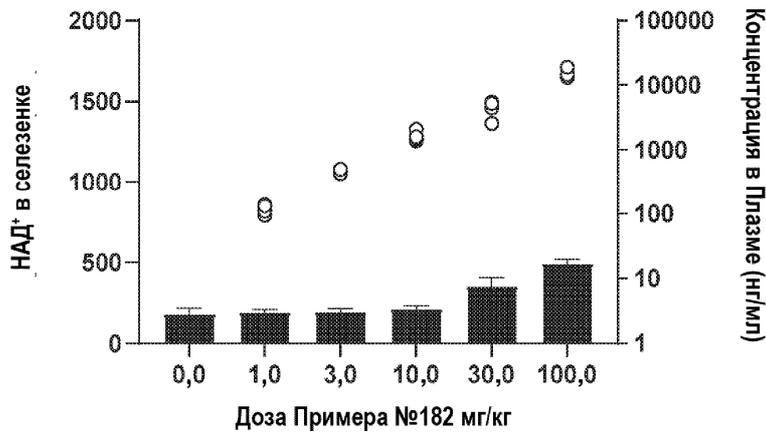
Фиг. 7А

ФК/ФД в печени

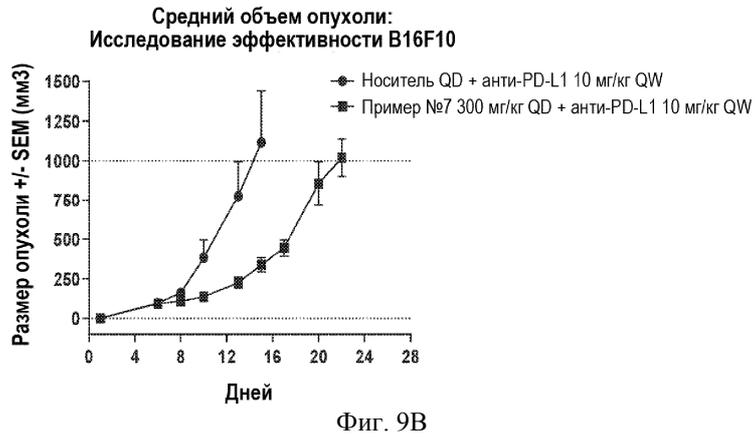
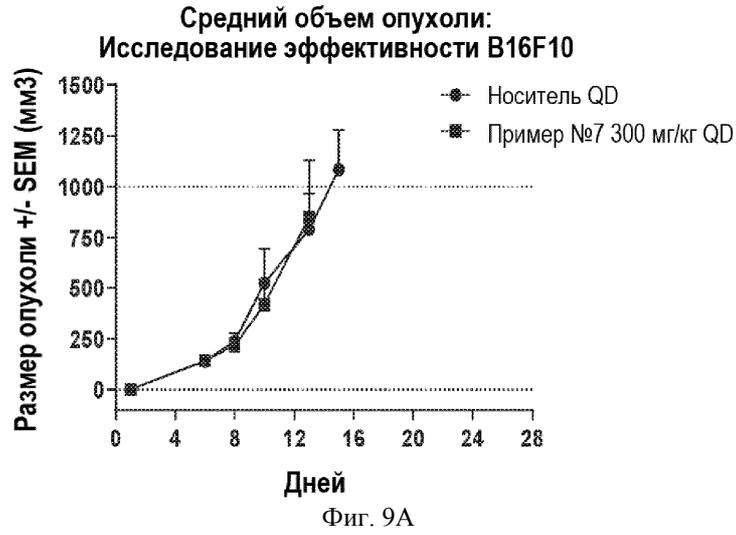
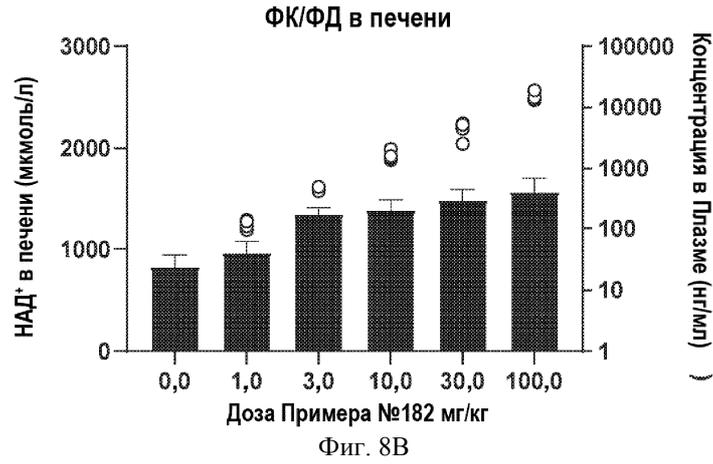


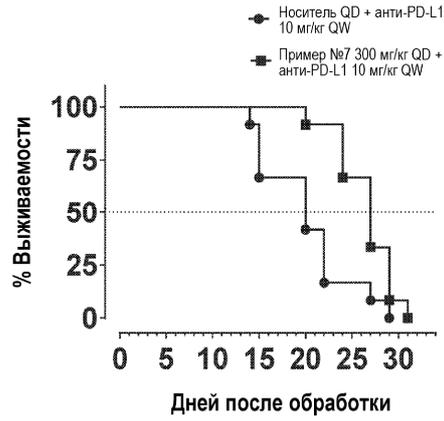
Фиг. 7В

ФК/ФД в селезенке



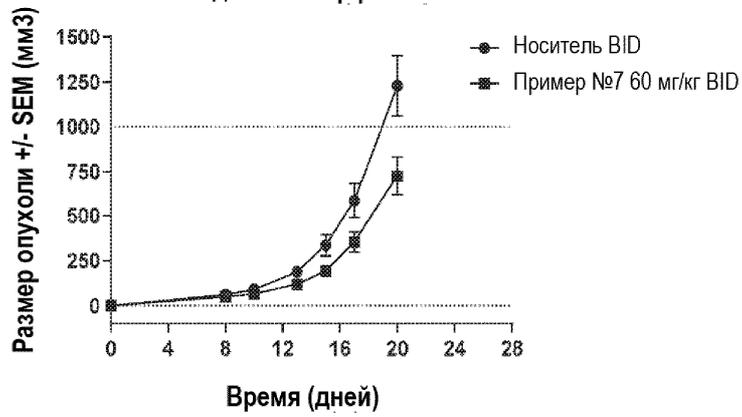
Фиг. 8А





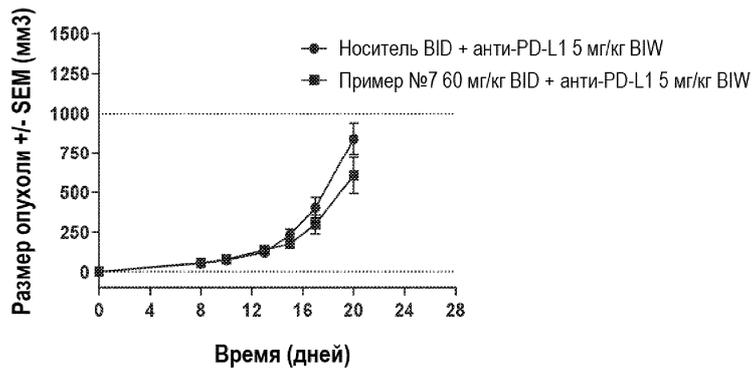
Фиг. 10

Средний объем опухоли:
Исследование эффективности МС38

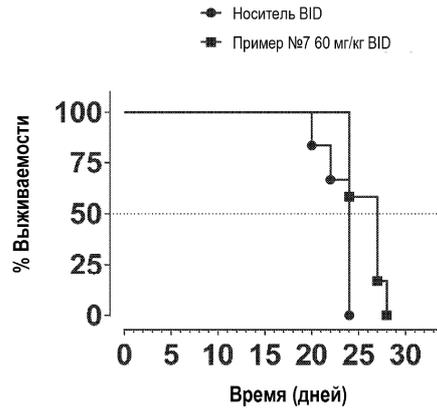


Фиг. 11А

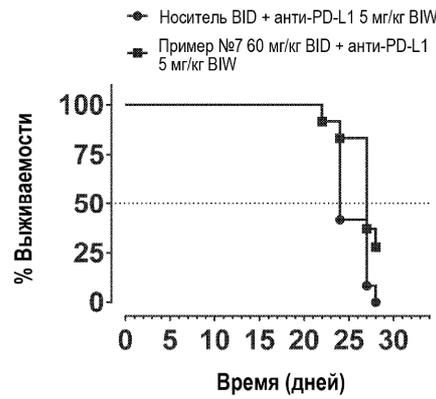
Средний объем опухоли:
Исследование эффективности МС38



Фиг. 11В

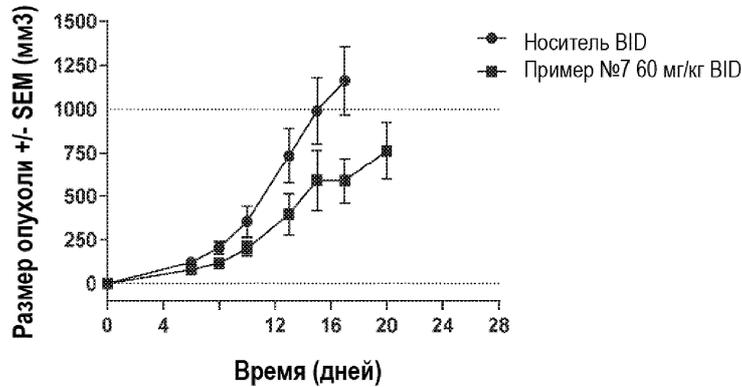


Фиг. 12



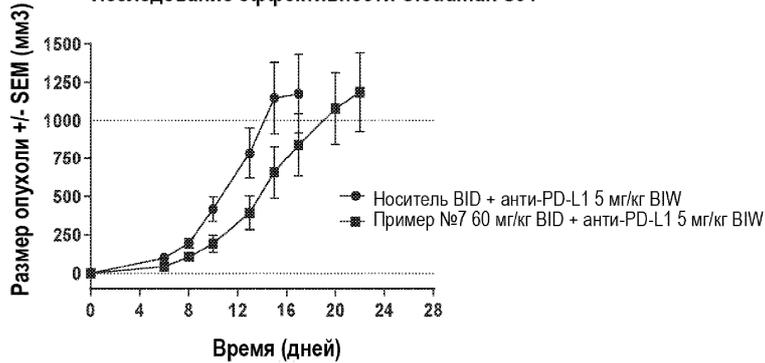
Фиг. 13

Средний объем опухоли:
Исследование эффективности Cloudman S91

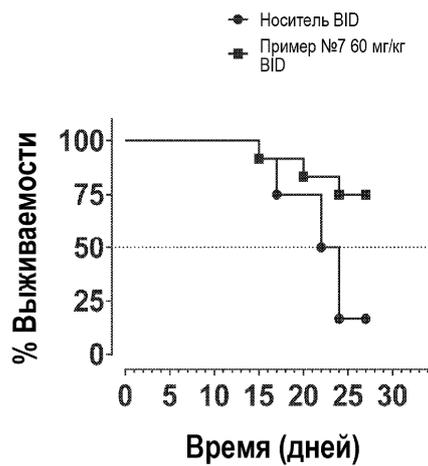


Фиг. 14А

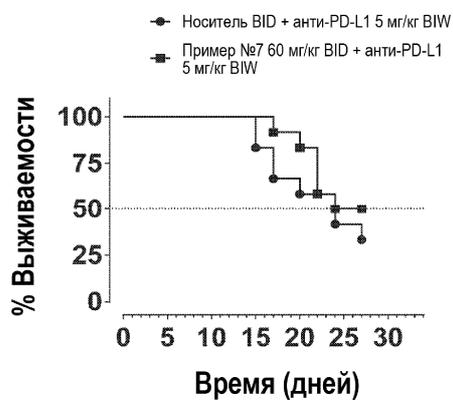
Средний объем опухоли:
Исследование эффективности Cloudman S91



Фиг. 14В



Фиг. 15



Фиг. 16

