

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392902 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.01

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.20

---

(54) ПИПЕРАЗИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

---

(31) 202110550437.2; 202110562428.5;  
202110885041.3; 202111331120.6;  
202210084201.9

(32) 2021.05.21; 2021.05.24; 2021.08.03;  
2021.11.12; 2022.01.25

(33) CN

(86) PCT/CN2022/094124

(87) WO 2022/242750 2022.11.24

(71) Заявитель:  
ЧЭНДУ БАЙЮЙ  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:  
Вэй Юнган, Чжу Юцинъ, Чу Хунчжу,  
Е Фэй, Дэн Утун, Лю Вэй, Сунь И  
(CN)

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

---

(57) Настоящее изобретение относится к пиперазиновому соединению, его композиции и его применению в изготовлении противоопухолевого лекарственного средства.

A1

202392902

202392902

A1

## ПИПЕРАЗИНОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

### Область изобретения

Настоящее изобретение в общем относится к области фармацевтической химии и в частности к пиперазиновому производному или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомеру или дейтерированному агенту и их применению в медицине.

### Предшествующий уровень техники

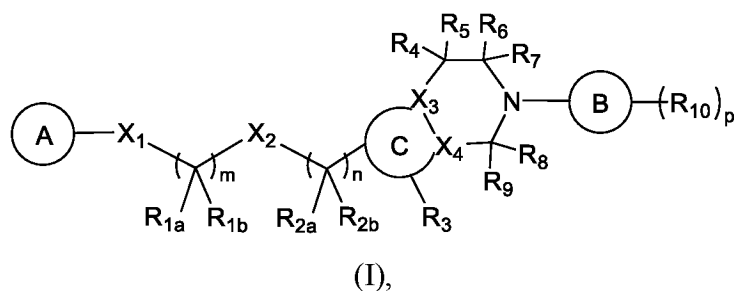
Аденозиндифосфатрибозилирование (АДФ-рибозилирование) представляет собой процесс посттранскрипционной модификации белка, при которой одну или более чем одну группу аденозиндифосфатрибозы (АДФ-рибозы) вводят в аминокислотные остатки белков. АДФ-рибозилирование является обратимым процессом, вовлеченным в физиологическую регуляцию, такую как трансдукция клеточного сигнала, репарация повреждения ДНК, транскрипция, регуляция экспрессии генов и апоптоз. АДФ-рибоза происходит из окислительно-восстановительного кофактора: никотинамидадениндинуклеотида (NAD<sup>+</sup>), и фермент, который опосредует модификацию встраивания АДФ-рибозы, представляет собой АДФ-рибозилазу. При регуляции этого физиологического ответа расщепляется N-гликозидная связь NAD<sup>+</sup>, связывающая молекулу АДФ-рибозы и никотинамидную группу, которая затем захватывается для образования связи с соответствующим аминокислотным остатком белка-мишени. АДФ-рибозилазы могут осуществлять два типа модификаций: моно-АДФ-рибозилирование и поли-АДФ-рибозилирование. Когда ДНК повреждена или клетки подвергаются стрессу, тогда активируется PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимераза), что приводит в результате к увеличению количества поли-АДФ-рибозы и уменьшению количества NAD<sup>+</sup>. В течение более десяти лет PARP1 рассматривался единственной поли-АДФ-рибозой-полимеразой в клетках млекопитающих и, таким образом, изучалась в наибольшей степени. На сегодняшний день ученые идентифицировали 17 различных PARP. МоноPARP составляет большую часть семейства PARP и опосредует важные биологические функции и различные реакции на стресс, например, реакцию несвернутых белков, передачу сигналов NF-κB, противовирусный ответ и цитокиновые сигнальные пути. 2,3,7,8-Тетрахлородибензо-*para*-диоксин (TCDD)-индуцируемая поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP-7) представляет собой член семейства МоноPARP, и ее экспрессия регулируется TCDD-активированным ароматическим углеводородным рецептором (AHR),

который представляет собой лиганд-активированный фактор транскрипции, который опосредует токсическую активность множества ксенобиотиков. АНР оказывает повышающую регуляцию экспрессии PARP-7, и PARP-7 обеспечивает АДФ-рибозилирование киназы ТВК1 путем их взаимодействия, приводя в результате к ингибированию активности ТВК1 и понижающей регуляции ответа IFN-I (интерферон I типа), что, в свою очередь, приводит к подавлению противовирусных и опухолевых иммунных ответов в организме.

### Краткое изложение сущности изобретения

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложен селективный ингибитор PARP7 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение и их применение в медицине, например противораковое применение.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение:



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

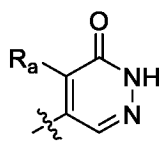
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

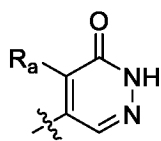
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



A представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

B представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

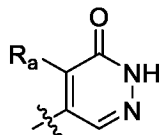
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$

образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



A представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

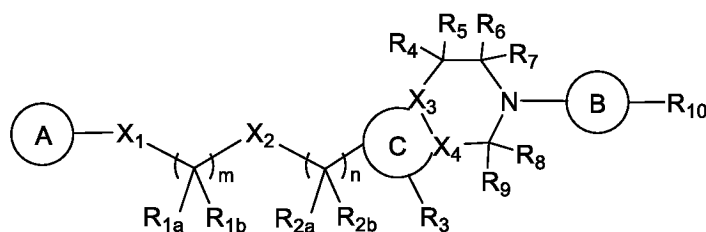
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

r равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений соединение по настоящему изобретению имеет структуру в соответствии с формулой (I-1):



(I-1),

где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил или галоген, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

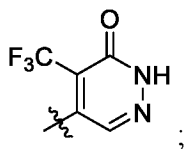
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, циано или  $SR_{10d}$ , где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10d}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



A представляет собой

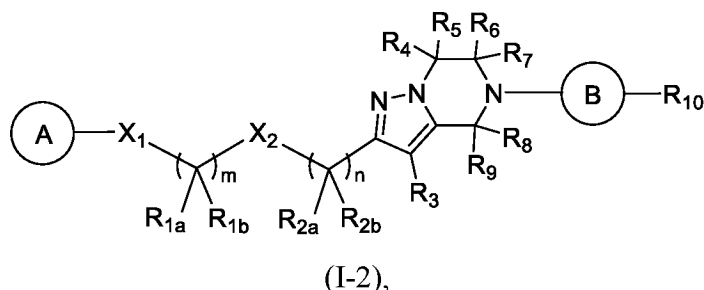
B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений соединение по настоящему изобретению имеет структуру в соответствии с формулой (I-2):



где:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил или галоген, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

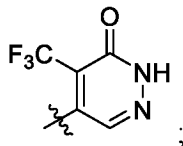
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси, циано или  $SR_{10d}$ , где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10d}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



A представляет собой

B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил или галоген, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

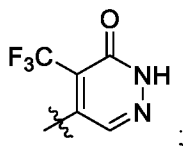
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил, или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, циано или  $SR_{10d}$ , где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10d}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



A представляет собой

B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  выбран из NH;

$X_2$  выбран из O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-6}$ -алкила;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-6}$ -алкила;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил или галоген, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или D;

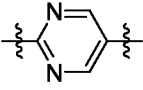
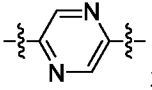
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или D;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$  или  $SR_{10a}$ ;

$R_{10a}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

A представляет собой  ;

B представляет собой  или  ;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  выбран из NH;

$X_2$  выбран из O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-3}$ -алкила;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-3}$ -алкила;

$R_3$  выбран из H, D или  $CF_3$ ;

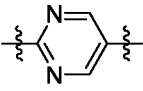
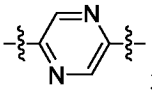
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо выбран из H или D;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо выбран из H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо выбран из H или D;

$R_{10}$  выбран из  $CF_3$ ;

A представляет собой  ;

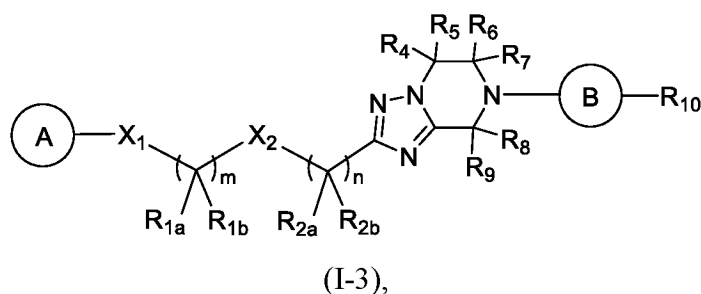
B представляет собой  или  ;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.



В одном или более чем одном из воплощений соединение по настоящему изобретению имеет структуру в соответствии с формулой (I-3):



где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

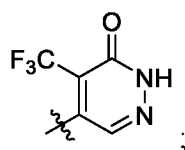
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, циано или  $SR_{10a}$ , где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10a}$  выбран из H, D или  $C_{1-6}$ -алкила;



A представляет собой

B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

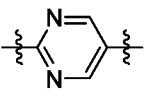
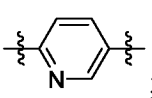
каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;  
 каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;  
 каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, циано или  $SR_{10d}$ , где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10d}$  выбран из H, D или  $C_{1-6}$ -алкила;

A представляет собой  ;

B представляет собой  или  ;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.

В одном или более чем одном из воплощений:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H или D;

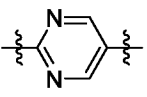
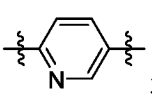
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или D;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$ ;

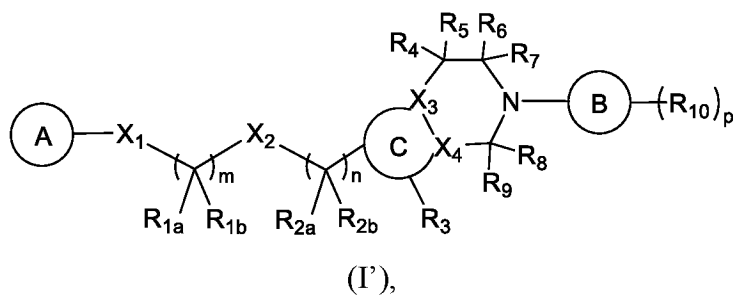
A представляет собой  ;

B представляет собой  или  ;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I') или его стереоизомер:



где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

$X_3$  и  $X_4$  представляют собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

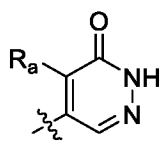
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

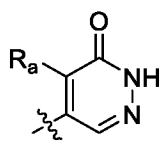
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой галоген-замещенный  $C_{1-6}$ алкил, галоген-замещенный  $C_{1-6}$ алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



A представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

B представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

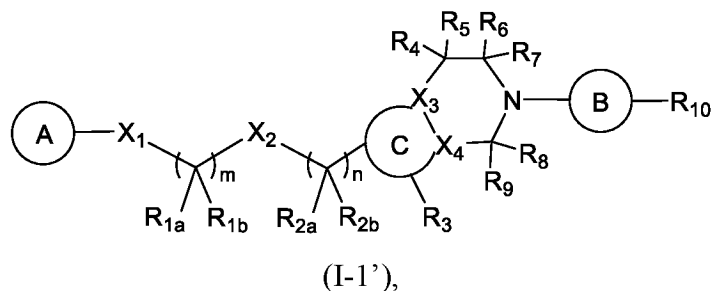
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

r равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I-1') или его стереоизомер:



где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

X<sub>2</sub> представляет собой O или связь;

каждый из X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> независимо представляет собой C или N;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или циано, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

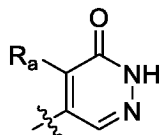
каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

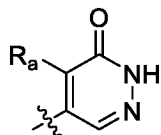
каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

R<sub>10</sub> представляет собой галоген-замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, CONR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>, циано или 3-5-членный циклоалкил;

каждый из R<sub>10a</sub> и R<sub>10b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;



А представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

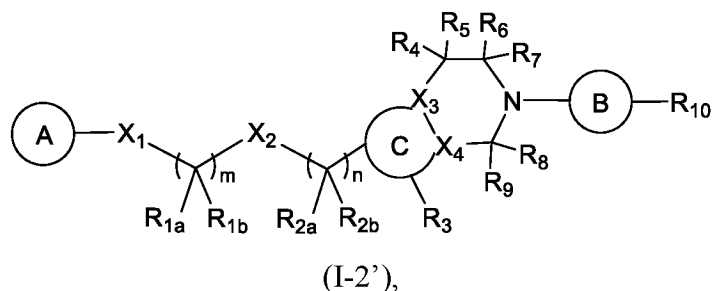
В представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I-2') или его стереоизомер:



где:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O или связь;

$X_3$  и  $X_4$  представляют собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

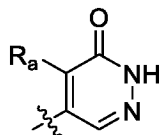
$R_3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

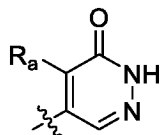
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$ , циано или 3-5-членный циклоалкил;



А представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

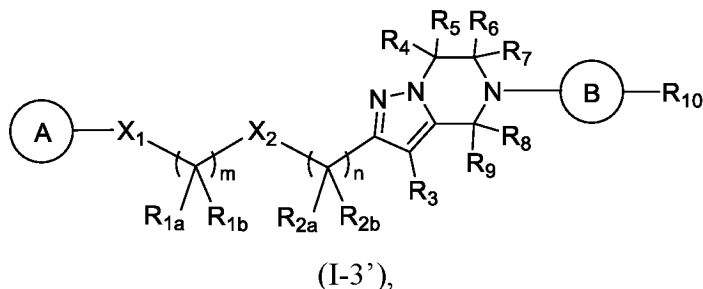
В представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение формулы (I-3') или его стереоизомер:



где

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

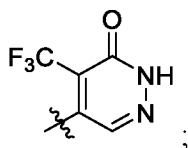
$R_3$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

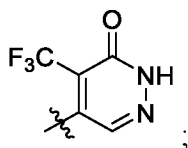
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

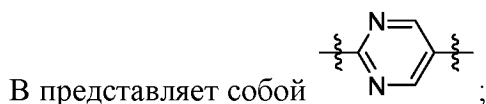
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$  или 3-5-членный циклоалкил;



А представляет собой  ;



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений:

X<sub>1</sub> представляет собой NH;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

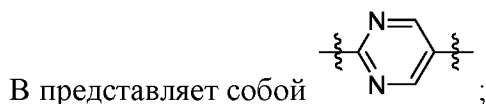
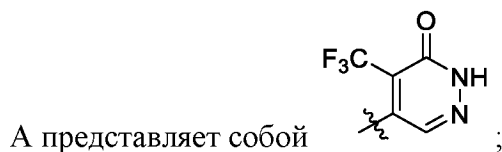
R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

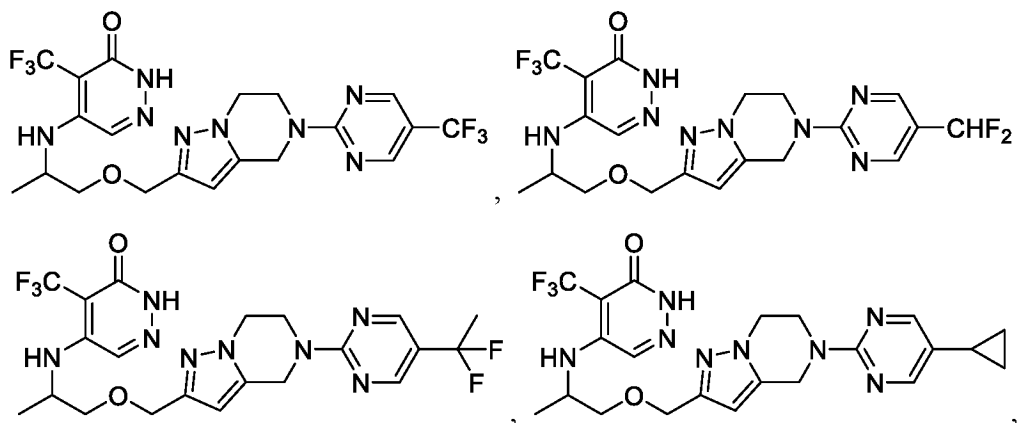
R<sub>10</sub> представляет собой CF<sub>3</sub> или 3-5-членный циклоалкил;

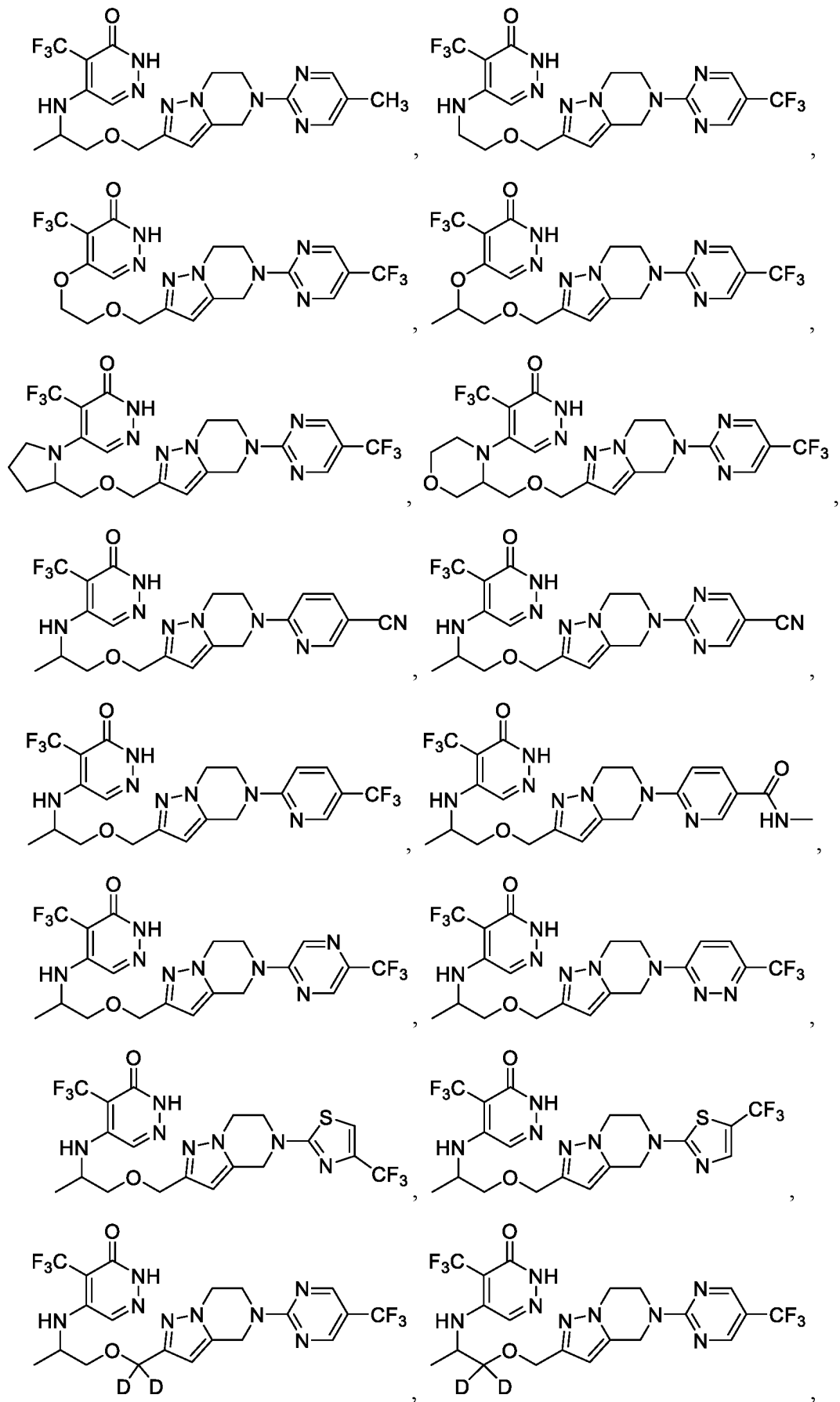


m равен 1 или 2; и

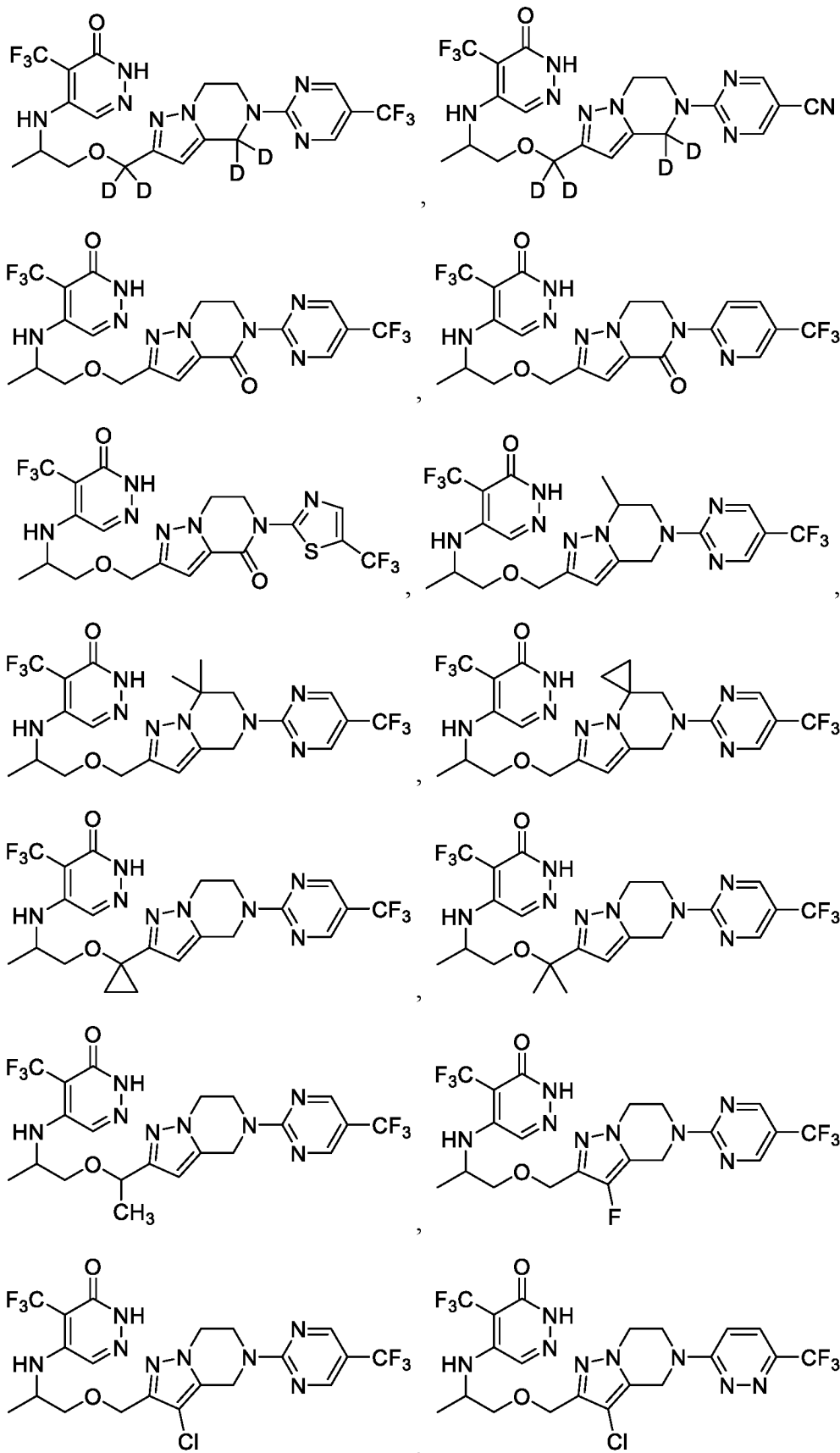
n равен 0 или 1.

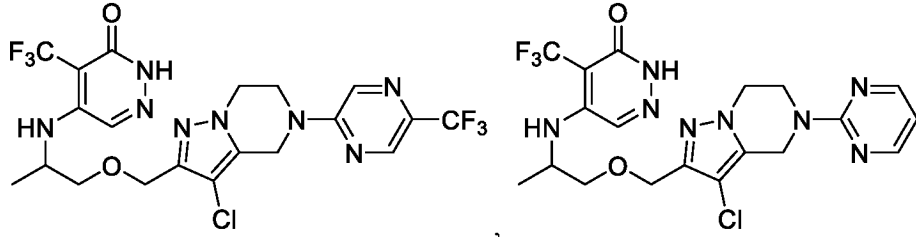
В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению имеет следующую структуру:



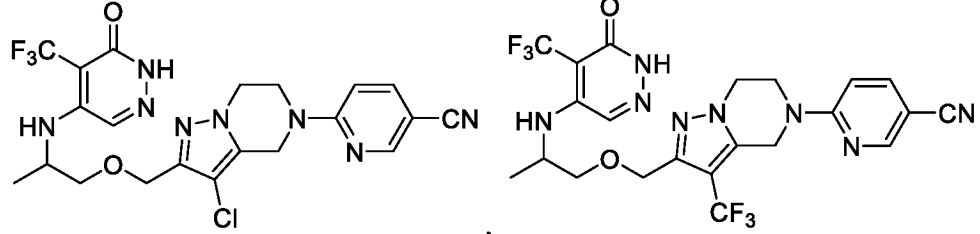




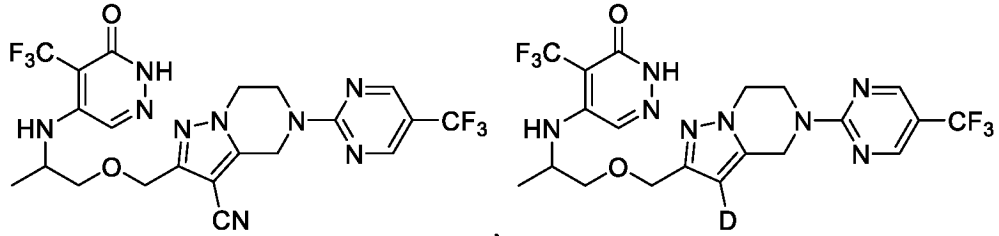




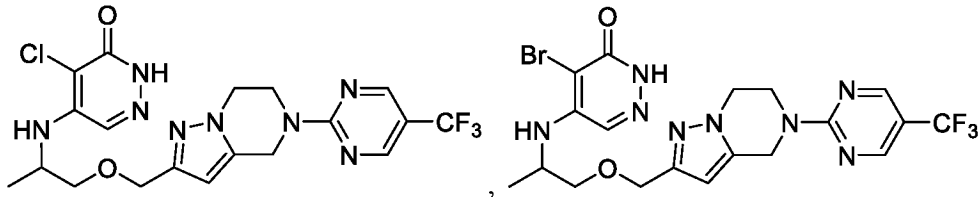
,



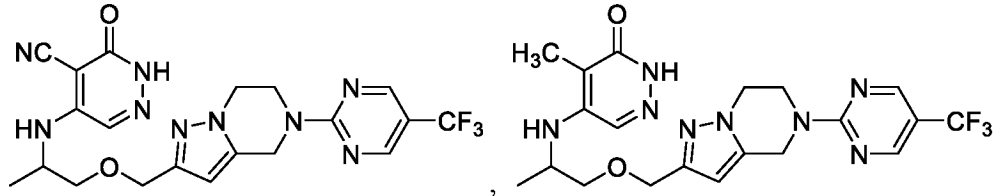
,



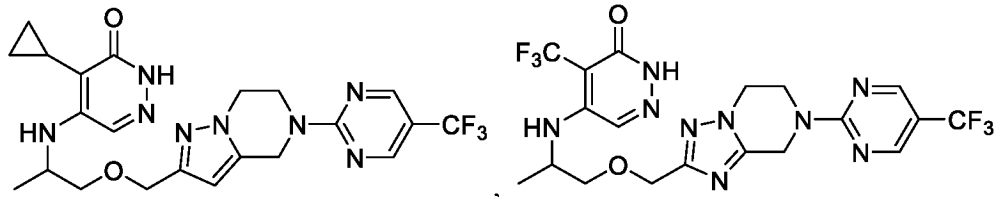
,



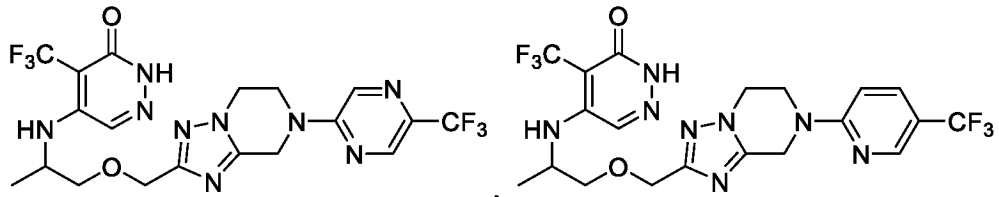
,



,

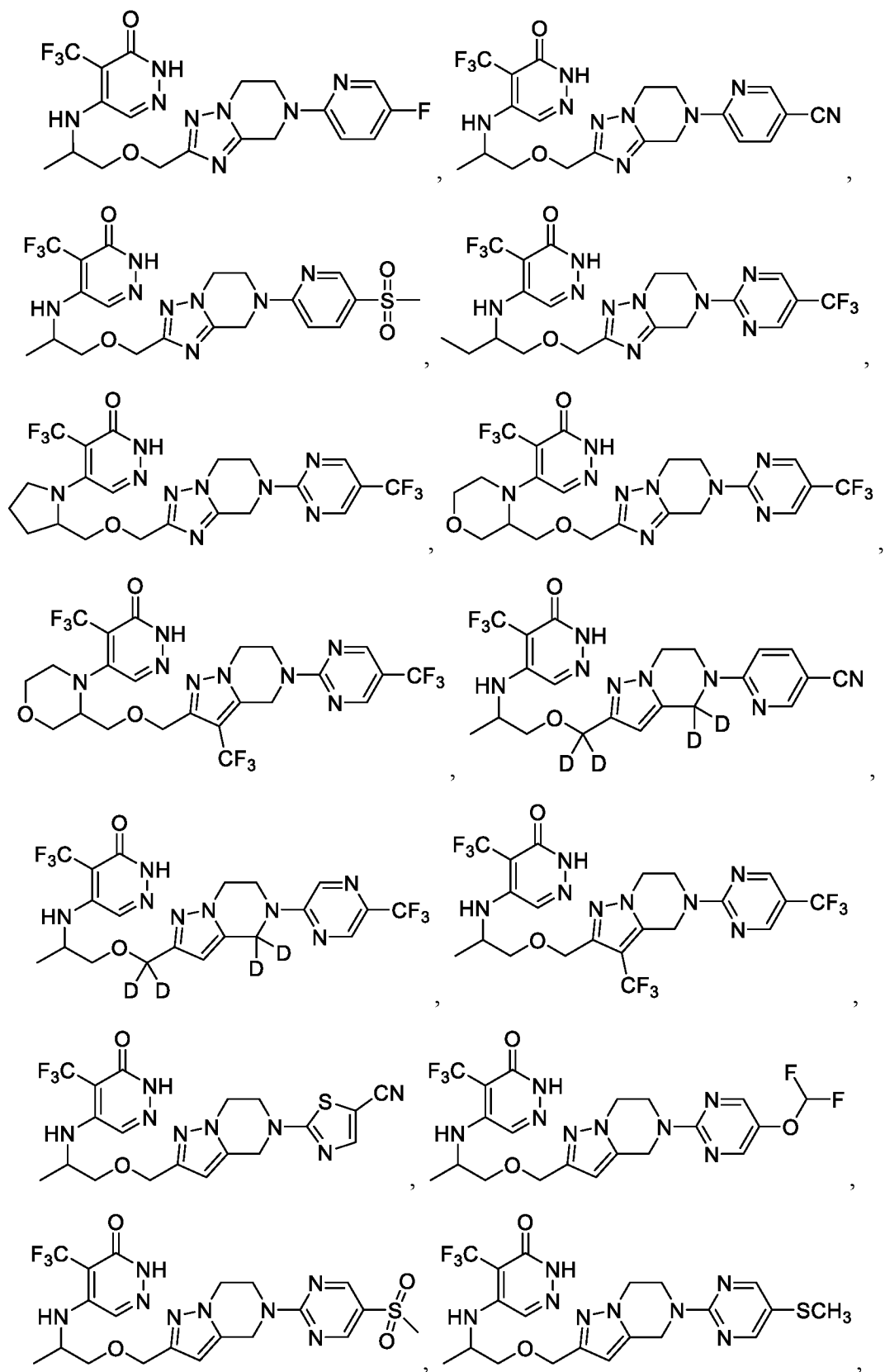


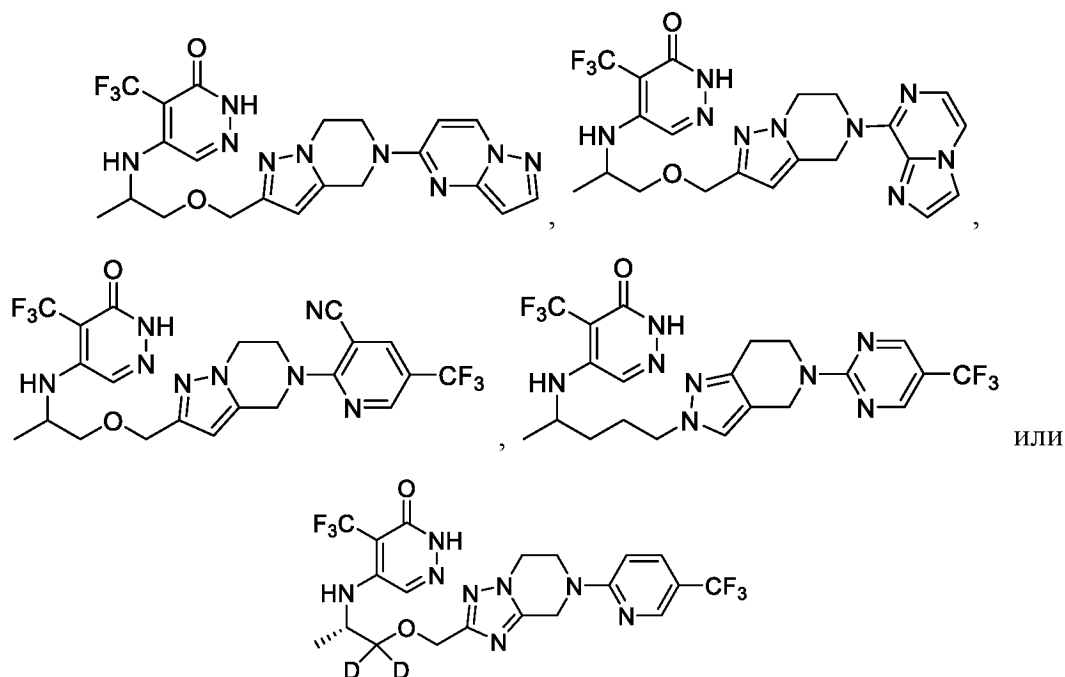
,



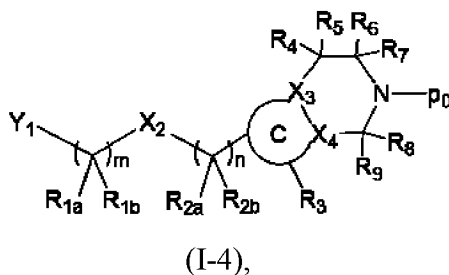
,

,





В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где его промежуточное соединение или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-4):



где:

$Y_1$  представляет собой  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-NHR_1$  или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$R_1$  представляет собой амино-защитную группу, предпочтительно  $-Boc$ ;

$P_0$  представляет собой H или амино-защитную группу, где амино-защитная группа предпочтительно представляет собой  $-PMB$  (*para*-метоксибензил);

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$

образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

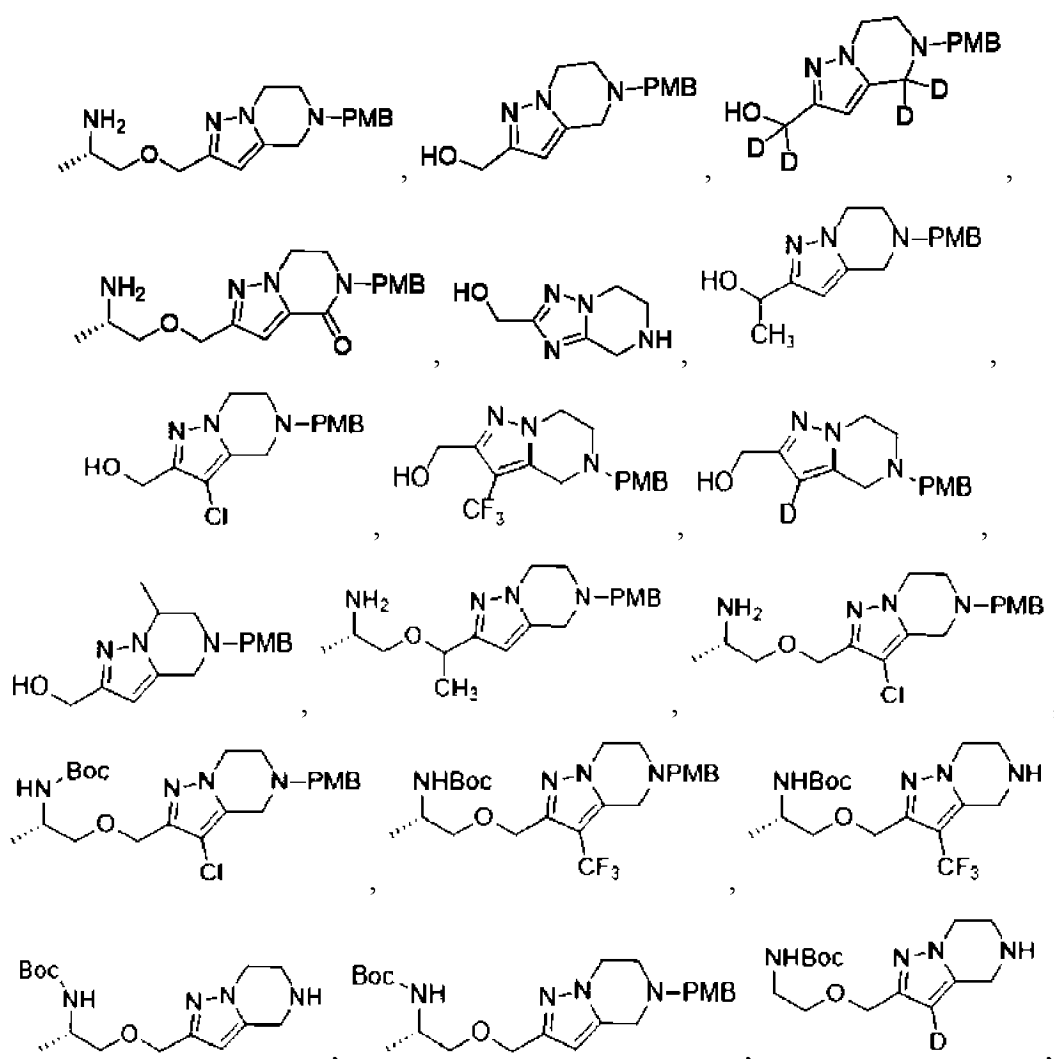
каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

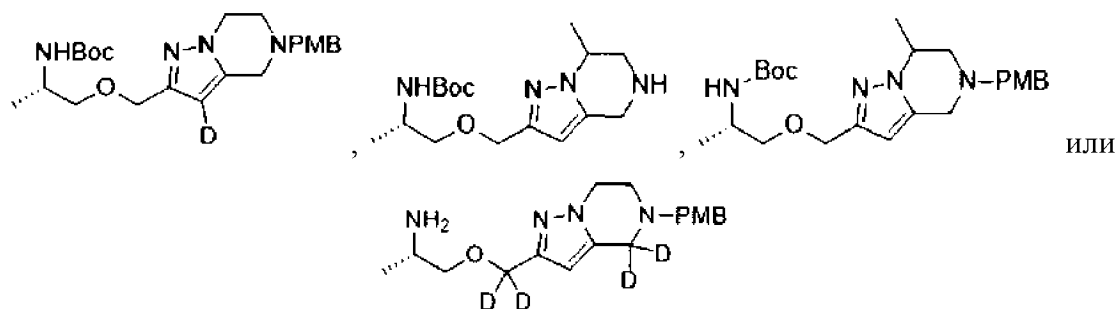
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

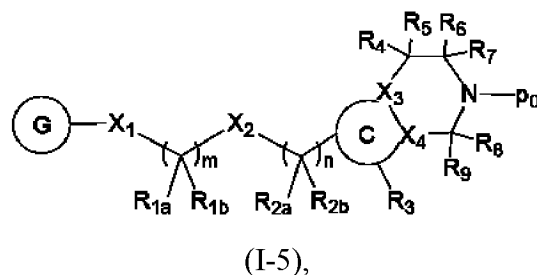
n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению имеет следующую структуру:





В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где его промежуточное соединение или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-5):



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$P_0$  представляет собой H или amino-защитную группу, где amino-защитная группа предпочтительно представляет собой -PMB;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

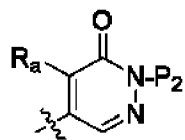
$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

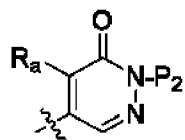
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$

образуют =O у связанного с ними атома углерода;



G представляет собой , R<sub>a</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3</sub>-циклоалкил, галоген или циано, где C<sub>1-6</sub>-алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

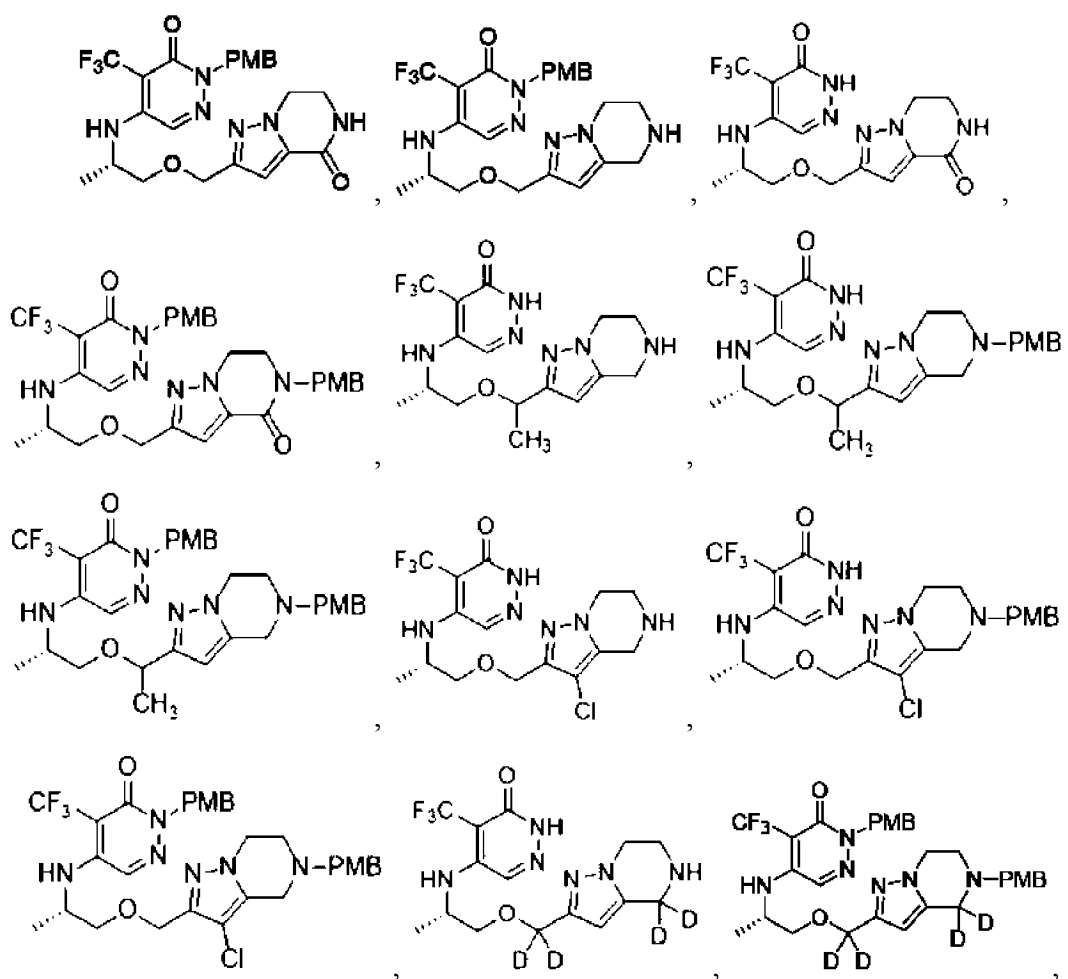
P<sub>2</sub> представляет собой H или amino-защитную группу, где amino-защитная группа предпочтительно представляет собой -SEM (2-(триметилсилил)этоксиметил) или -PMB;

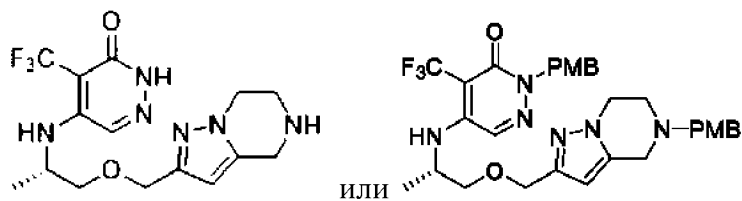
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

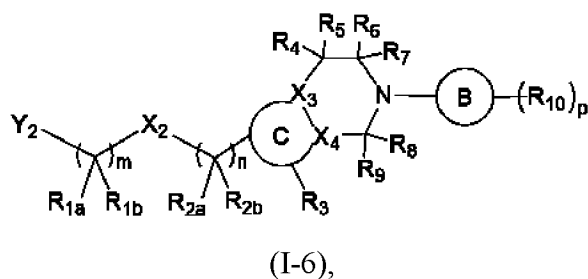
n равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению имеет следующую структуру:





В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-6):



где:

$Y_2$  представляет собой  $NHR_Y$ , OH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$R_Y$  представляет собой H или амино-защитную группу, где амино-защитная группа предпочтительно представляет собой -Boc;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют  $=O$  у связанного с ними атома углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси



возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_1$ -алкил;

В представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

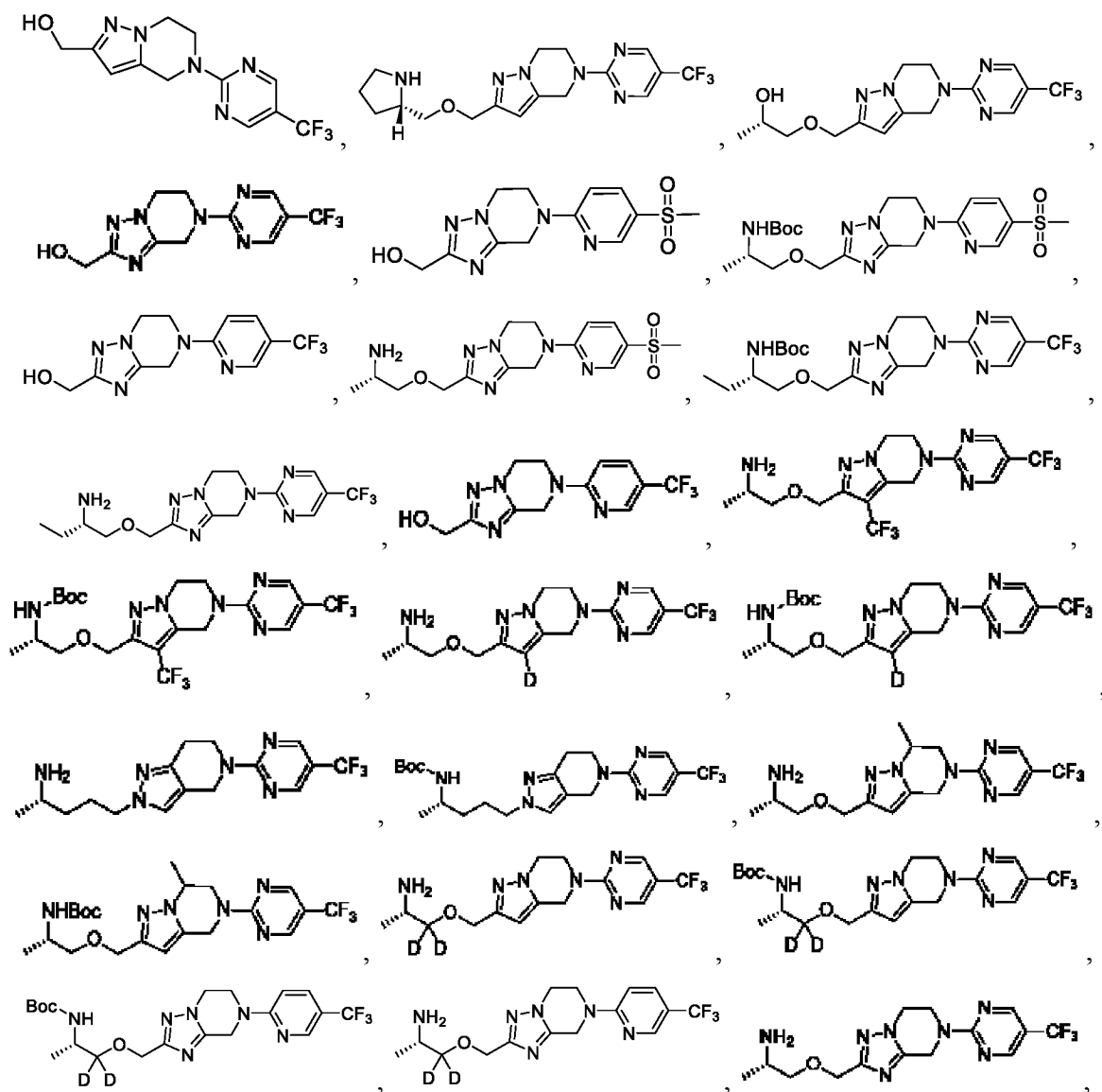
С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

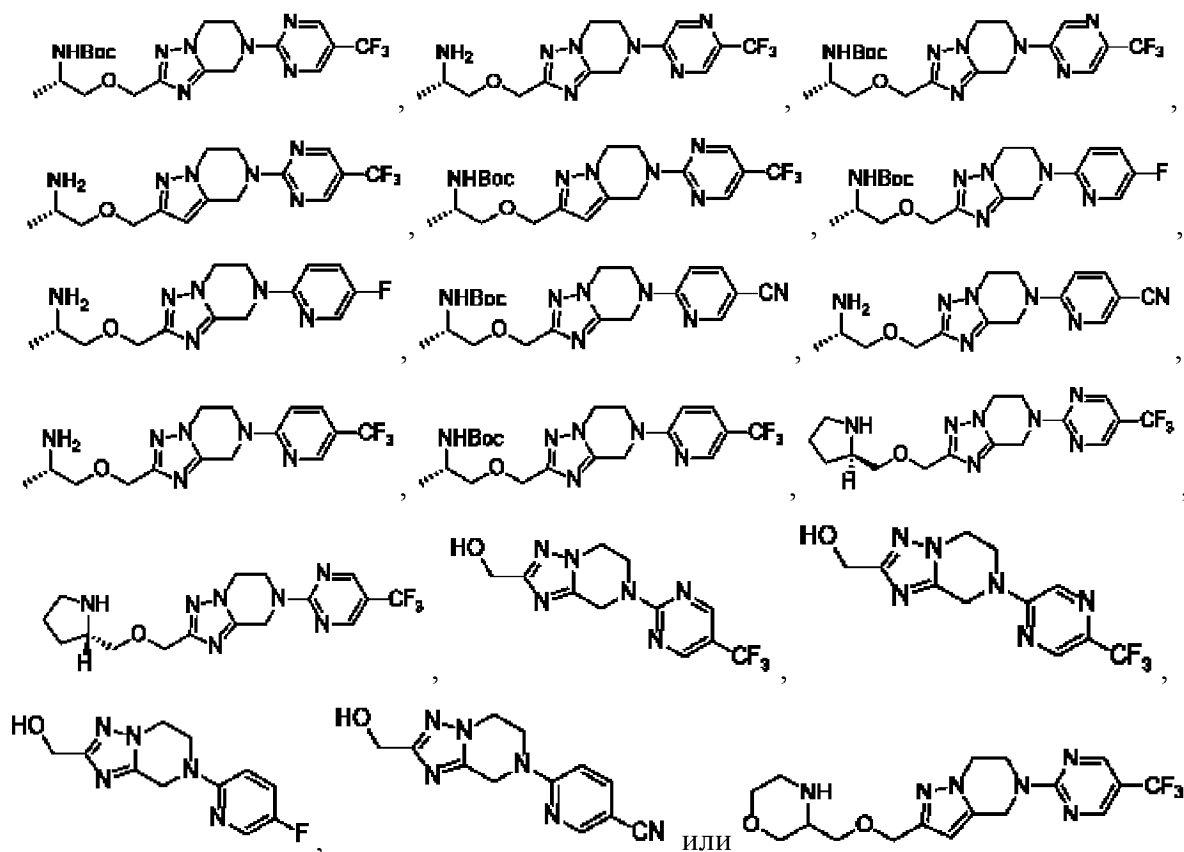
m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

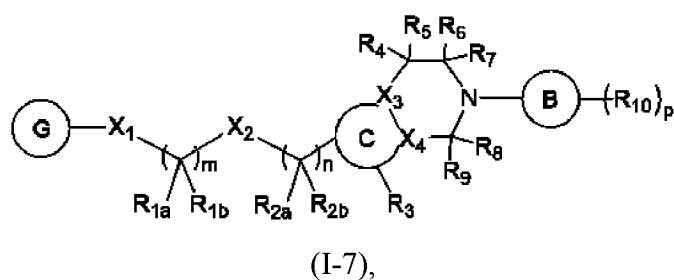
r равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению имеет следующую структуру:





В одном или более чем одном из воплощений заявки на изобретение предложено промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где его промежуточное соединение или фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-7):



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил, или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$

образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

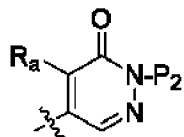
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

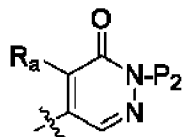
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



$G$  представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

$P_2$  представляет собой амино-защитную группу, предпочтительно -SEM или -PMB;

$V$  представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

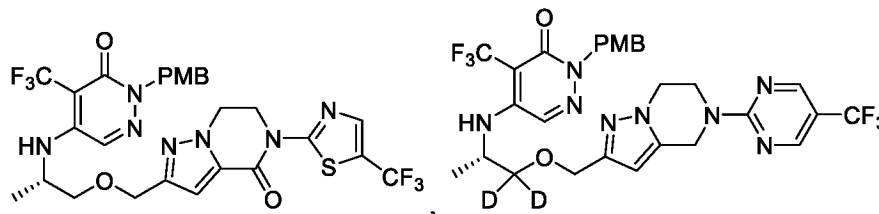
$C$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

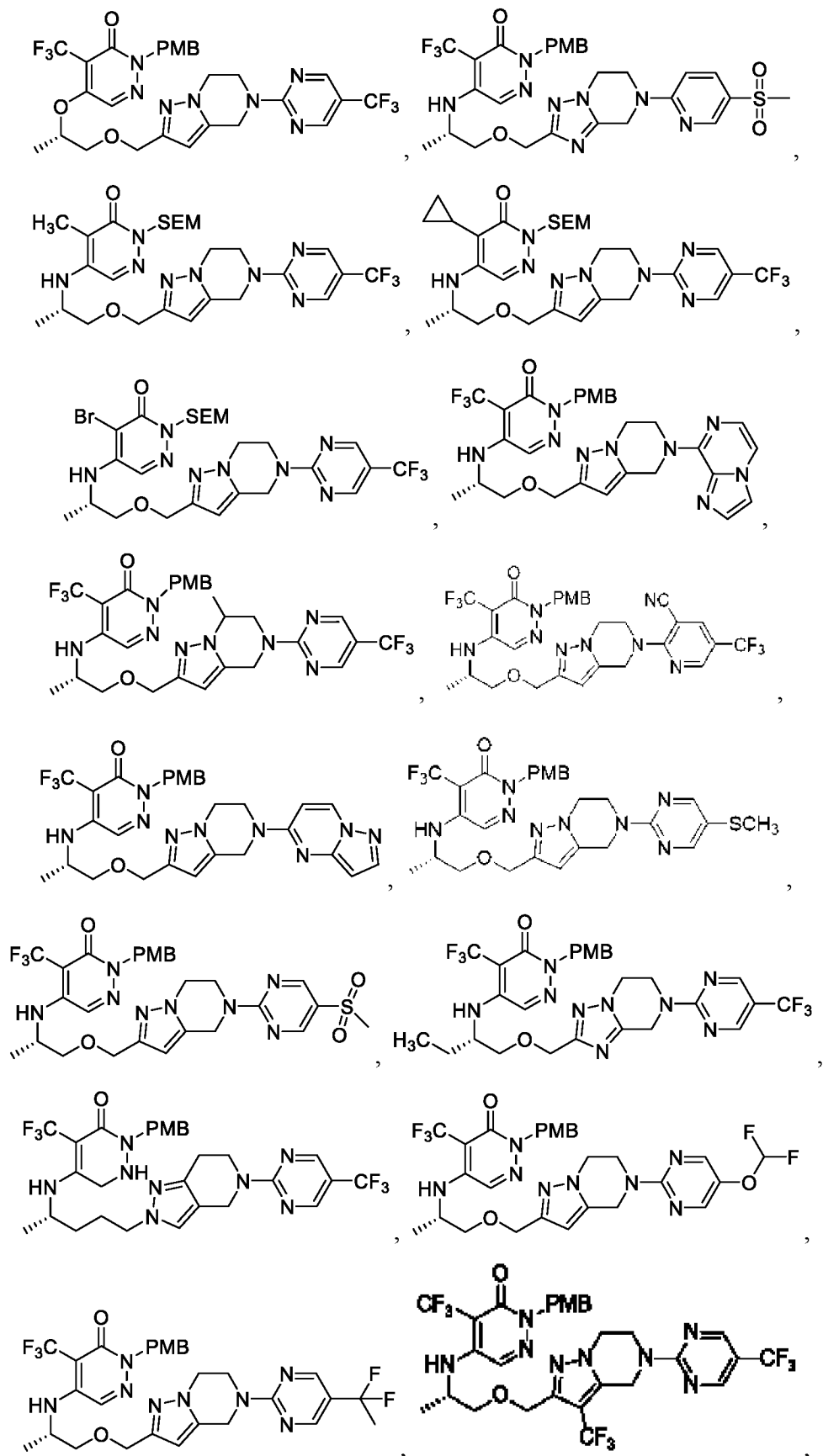
$m$  равен 1, 2 или 3;

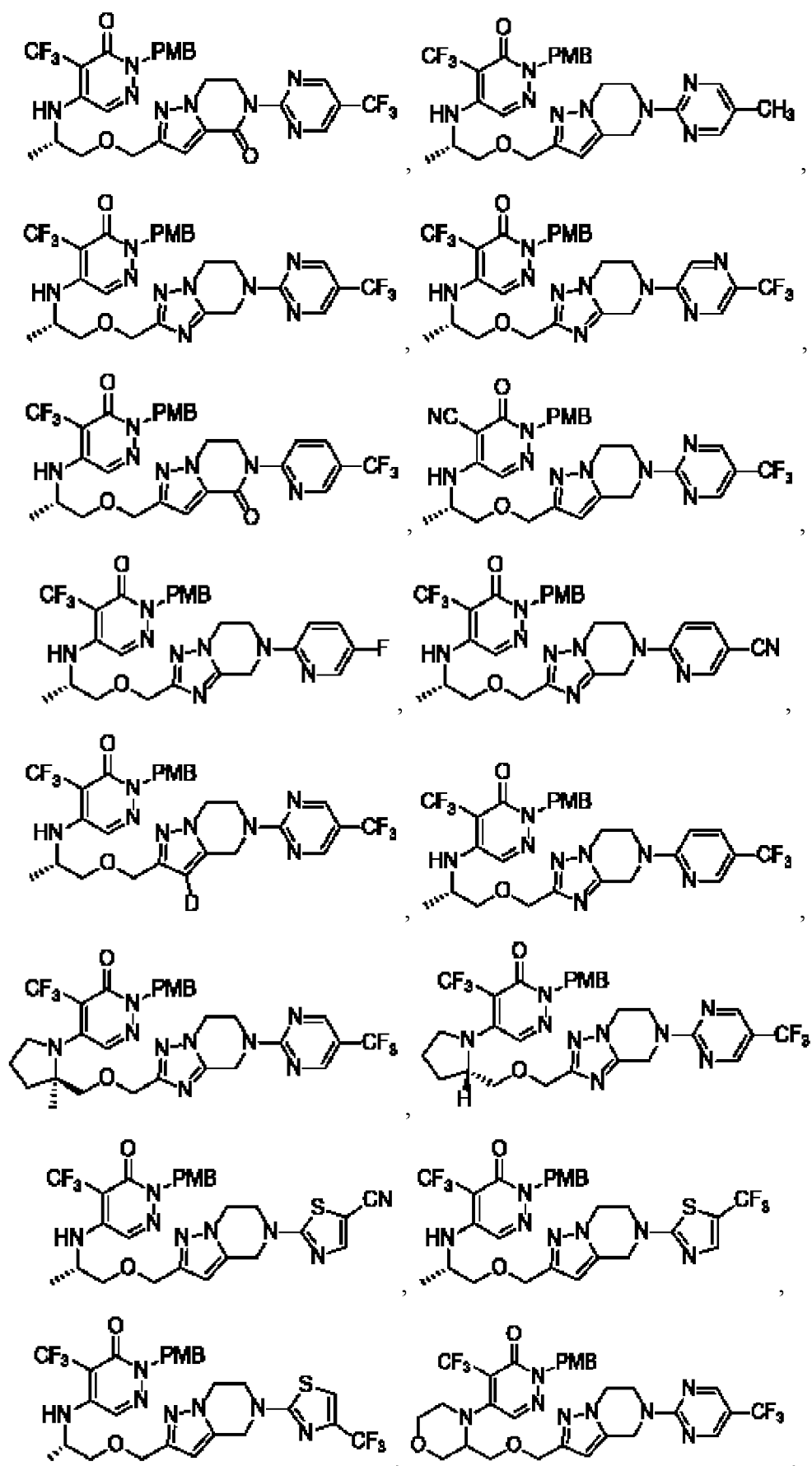
$n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

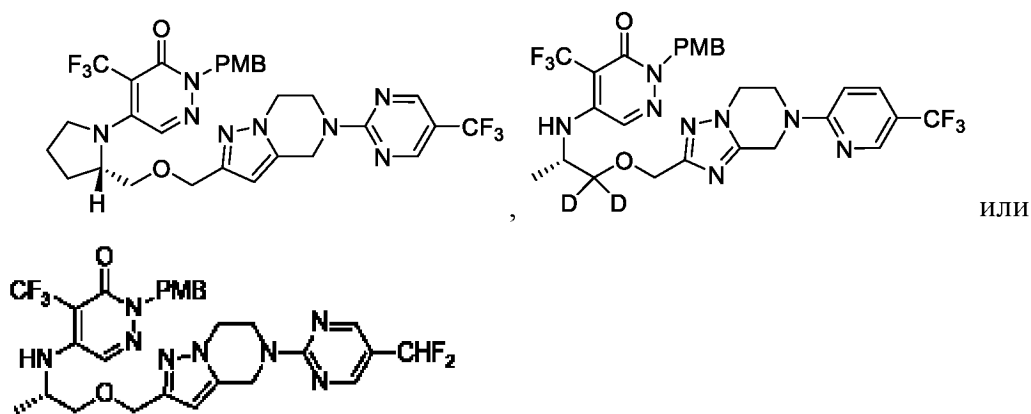
$r$  равен 0, 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению имеет следующую структуру:









В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (1) соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или дейтерированное соединение;
- (2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или дейтерированного соединения, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении противоопухолевого лекарственного средства.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, или композиция по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, или композиция по настоящему изобретению для применения в способе лечения/предупреждения рака.

В одном или более чем одном из воплощений настоящего изобретения предложен способ лечения/предупреждения рака, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или дейтерированного соединения, или композиции по настоящему изобретению, нуждающемуся в этом субъекту.

Если не указано иное, то термины, используемые в описании изобретения и формуле изобретения имеют следующие значения.

каждый из углерода, водорода, кислорода, серы, азота, F, Cl, Br и I, включенных в описанные здесь группы и соединения, включает изотопы, и углерод, водород, кислород, сера или азот, включенные в описанные здесь группы и соединения возможно дополнительно заменены одним или более чем одним их изотопом, соответствующим им, где изотопы углерода включают  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также называемый тяжелым водородом) и тритий (T, также называемый супертяжелым водородом), изотопы кислорода включают  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , изотопы серы включают  $^{32}\text{S}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$  и  $^{36}\text{S}$ , изотопы азота включают  $^{14}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , изотопы фтора включают  $^{17}\text{F}$  и  $^{19}\text{F}$ , изотопы хлора включают  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{37}\text{Cl}$  и изотопы брома включают  $^{79}\text{Br}$  и  $^{81}\text{Br}$ .

“Алкил” относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 1 до 20, предпочтительно алкильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 1 до 8 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8), более предпочтительно алкильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 1 до 6, и более предпочтительно алкильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 1 до 4. Неограничивающие примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *необутил*, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил и различные их изомеры с разветвленной цепью; когда алкил замещен, тогда он может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Алкокси” относится к группе, образованной путем замены по меньшей мере одного атома углерода в алкильной группе на атом кислорода. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси, циклопропокси и циклобутокси. Алкил определен таким же образом, как для описанного выше “алкила”.

“Алкенил” относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащий углерод-углеродные двойные связи в количестве от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), и состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 20, предпочтительно алкенильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12), более предпочтительно алкенильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 8, и дополнительно предпочтительно алкенильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 6. Неограничивающие примеры включают винил, пропен-2-ил, бутен-2-ил, бутен-2-ил, пентен-2-ил, пентен-4-ил, гексен-2-ил, гексен-3-ил, гептен-2-ил, гептен-3-ил, гептен-4-ил, октен-3-ил, нонен-3-ил, децен-4-ил и ундецен-3-ил. Алкенил может быть возможно

дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Алкинил” относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащий углерод-углеродные тройные связи в количестве от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10), и состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 20, предпочтительно алкинильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12), более предпочтительно алкинильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 8, и дополнительно предпочтительно алкинильной группе, состоящей из атомов углерода в количестве от 2 до 6. Неограничивающие примеры включают этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, бутин-3-ил, 3,3-диметилбутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, гексин-1-ил, 1-гептин-1-ил, гептин-3-ил, гептин-4-ил, октин-3-ил, нонин-3-ил, децин-4-ил, ундец-3-ил и додецин-4-ил. Алкинил может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

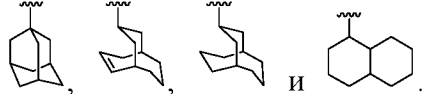

“Арил” относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 5-8-членную (например, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую кольцевую систему, 5-12-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают фенил и нафтил. Арил может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Гетероарил” относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 3-8-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую кольцевую систему, 5-12-членную (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и содержит гетероатомы, выбранные из N, O и S, в количестве от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6), и предпочтительно представляет собой 5-8-членный гетероарил. N и S в количестве от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4), возможно замещенные в кольце гетероарила, могут быть окислены до различных состояний окисления. Гетероарил может быть присоединен по гетероатому или атому углерода и он может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают циклический пиридинил, фуранил, именил, пиранил, пирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидинил, бензимидазолил, бензопиридинил и пирролопиридинил.



Гетероарил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Карбоциклил” или “карбоцикл” относится к насыщенному или ненасыщенному, ароматическому или неароматическому кольцу. Когда он представляет собой ароматическое кольцо, тогда он определен таким же образом, как для описанного выше “арила”; когда он представляет собой неароматическое кольцо, тогда он может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и он может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопентил-1-алкенил, 1-циклопентил-2-алкенил, 1-циклопентил-3-алкенил, циклогексил, 1-циклогексил-2-алкенил, 1-циклогексил-3-алкенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил,

циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил,  и .

“Карбоциклил” или “карбоцикл” возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Гетероциклил” или “гетероцикл” относится к насыщенному или ненасыщенному ароматическому или неароматическому гетероциклу. Когда он представляет собой ароматический гетероцикл, тогда он определен таким же образом, как для описанного выше “гетероарила”; когда он представляет собой неароматический гетероцикл, тогда он может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и он содержит гетероатомы выбранные из N, O и S, взятые в количестве от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4), и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероциклил. N и S, взятые в количестве от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4), возможно замещенные в кольце “гетероциклила” или “гетероцикла”, могут быть окислены до различных состояний окисления; “гетероциклил” или “гетероцикл” может быть присоединен по гетероатому или атому углерода, и может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры “гетероциклила” или “гетероцикла” включают эпоксиэтил, эпоксипропил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, оксепанил, тиепанил, оксоазепинил, диазепинил,

тиазепинил, пиридинил, гомопиперидинил, фуранил, именил, пиранил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, имидазолил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатианил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дитиациклопентил, тетрагидрофуранил, тетрагидроименил, тетрагидропиридил, тетрагидротипиранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиримидинил, имидазопиразинил, бензодигидрофуранил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, диоксациклогексил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидроименил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, азабицикло[2.2.2]гексил, 3H-индолилхинолизинил, N-пиридилмочевину, 1,1-диоксотипиоморфолинил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, аза-адамантил и оксаспиро[3.3]гептил. “Гетероцикл” или “гетероцикл” может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Циклоалкил” относится к насыщенной циклической углеводородной группе, причем кольцо которой может представлять собой 3-10-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-20-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19- или 20-членную) полициклическую кольцевую систему. Кольцевые атомы углерода предпочтительно представляют собой атомы углерода, взятые в количестве от 3 до 10, дополнительно предпочтительно атомы углерода, взятые в количестве от 3 до 8. Неограничивающие примеры “циклоалкила” включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,5-циклооктадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептатриенил и т.п. Когда циклоалкил замещен, тогда он может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

“Гетероциклоалкил” относится к замещенной или незамещенной насыщенной неароматической циклической группе. Он может представлять собой 3-8-членную (например, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12-членную (например, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15-членную (например, 10-, 11-, 12-, 13-, 14- или 15-членную) трициклическую кольцевую систему, и он содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из

N, O и S, и предпочтительно представляет собой 3-8-членный гетероцикл. N и S, взятые в количестве 1, 2 или 3, возможно замещенные в кольце “гетероциклоалкила”, могут быть окислены до различных состояний окисления; “гетероциклоалкил” может быть присоединен по гетероатому или атому углерода и может представлять собой мостиковое кольцо или спирокольцо. Неограничивающие примеры “гетероциклоалкила” включают эпоксиэтил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, аза-адамантил и оксаспиро[3.3]гептил.

Когда описанные выше “алкил”, “алкокси”, “алкенил”, “алкинил”, “арил”, “гетероарил”, “карбоцикл”, “карбоцикл”, “гетероцикл”, “гетероцикл”, “циклоалкил”, “гетероциклоалкил” или “гетероцикл” замещены, тогда они могут быть возможно дополнительно замещены 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксид, меркапто, нитро, циано, амино, C<sub>1-6</sub>алкиламино, =O, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -NR<sub>q4</sub>R<sub>q5</sub>, =NR<sub>q6</sub>, -C(=O)OC<sub>1-6</sub>алкил, -OC(=O)C<sub>1-6</sub>алкил, -C(=O)NR<sub>q4</sub>R<sub>q5</sub>, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>гетероарила, -C(=O)OC<sub>6-10</sub>арил, -OC(=O)C<sub>6-10</sub>арил, -OC(=O)C<sub>5-10</sub>гетероарил, -C(=O)OC<sub>5-10</sub>гетероарил, -OC(=O)C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил, -C(=O)OC<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил, -OC(=O)C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -C(=O)OC<sub>3-8</sub>циклоалкил, -NHC(=O)C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил, -NHC(=O)C<sub>6-10</sub>арил, -NHC(=O)C<sub>5-10</sub>гетероарил, -NHC(=O)C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -NHC(=O)C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил, -NHC(=O)C<sub>2-6</sub>алкенил и -NHC(=O)C<sub>2-6</sub>алкинил, где заместитель C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>5-10</sub>гетероарил, -NHC(=O)C<sub>6-10</sub>арил, -NHC(=O)C<sub>5-10</sub>гетероарил, -NHC(=O)C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкил или -NHC(=O)C<sub>3-8</sub>циклоалкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, -NR<sub>q4</sub>R<sub>q5</sub> и =O, R<sub>q1</sub> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси и C<sub>6-10</sub>арила, и R<sub>q2</sub> и R<sub>q3</sub> выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, где R<sub>q4</sub> и R<sub>q5</sub> выбраны из H, C<sub>1-6</sub>алкила, -NH(C=NR<sub>q1</sub>)NR<sub>q2</sub>R<sub>q3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>q2</sub>R<sub>q3</sub>, -C(=O)R<sub>q1</sub> и -C(=O)NR<sub>q2</sub>R<sub>q3</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, F, Cl, Br, I, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>5-10</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>3-8</sub>гетероциклоалкила; или R<sub>q4</sub> и R<sub>q5</sub> вместе с атомом N образуют 3-8-членный гетероцикл, который может содержать гетероатомы, взятые в количестве один или более чем один, выбранные из N, O и S.

Галоген включает F, Cl, Br и I.

“Фармацевтически приемлемая соль” или “его фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, полученной путем взаимодействия раскрытого здесь соединения в форме свободной кислоты с нетоксичным неорганическим или органическим основанием, или путем взаимодействия раскрытого здесь соединения в форме свободного основания с нетоксичной неорганической или органической кислотой, и в этой соли сохраняются биодоступность и характеристики раскрытого здесь соединения в форме свободной кислоты или свободного основания.

“Фармацевтическая композиция” относится к смеси одного или более чем одного описанного здесь соединения или его фармацевтически приемлемых солей или пролекарств и других химических компонентов, где “другие химические компоненты” относятся к фармацевтически приемлемым носителям, эксципиентам и/или одному или более чем одному другому терапевтическому агенту.

“Носитель” относится к материалу, который не вызывает значительного раздражения в организме и не устраняет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

“Эксципиент” относится к инертному веществу, добавляемому в фармацевтическую композицию для облегчения введения соединения. Неограничивающие примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахара, крахмалы, производные целлюлозы (включая микрокристаллическую целлюлозу), желатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, грануляторы, смазки, связывающие вещества и разрыхлители.

“Стереоизомер” относится к изомерам, возникающим в результате различных пространственных расположений атомов в молекуле, включая *цис-транс* изомеры, энантиомеры и конформеры.

“Возможный”, “возможно”, “селективный” или “селективно” означают то, что далее описанное событие или обстоятельство может произойти, но не обязательно, и описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда не происходит. Например, “гетероциклил, возможно замещенный алкилом” означает то, что алкил может присутствовать, но не обязательно, и описание включает случай, когда гетероциклил замещен алкилом, и случай, когда гетероциклил не замещен алкилом.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

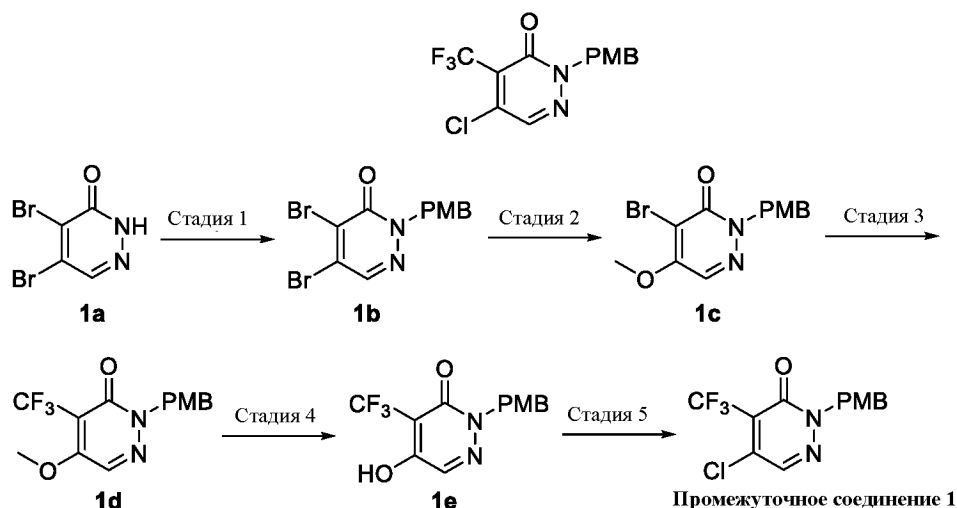
Следующие примеры подробно иллюстрируют технические схемы настоящего изобретения, и объем правовой охраны настоящего изобретения включает их, но не ограничивается ими.

Температура реакции представляет собой комнатную температуру, и оптимальная

температура реакции в диапазоне комнатной температуры составляет 20-30°C, если в примерах не указано иное.

### Промежуточное соединение 1

5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он  
(промежуточное соединение 1)



Стадия 1:

4,5-Дибром-2-(4-метоксибензил)пиридазин-3(2H)-он (**1b**)

К раствору 4,5-дибром-2,3-дигидропиридазин-3-она (**1a**, 50 г, 196,94 ммоль, 1,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (500 мл) порциями при 0-10°C добавляли гидрид натрия (11,82 г, 295,41 ммоль, 1,5 эквив., 60%) с последующим добавлением при 0°C 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (46,06 г, 294,11 ммоль, 1,49 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь медленно вливали в 1,0 л смеси лед-вода для гашения реакции и экстрагировали дихлорметаном (2×500 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Твердое вещество промывали метанолом (500 мл×2) с получением **1b** в виде желтого твердого вещества (48,4 г, выход 66%).

ЖХ-МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия)  $m/z$  (ИРЭ (ионизация путем распыления электронов)) = 375,00 [M+1].

Стадия 2:

4-Бром-5-метокси-2-(4-метоксибензил)пиридазин-3(2H)-он (**1c**)

**1b** (48,4 г, 129,40 ммоль, 1,0 эквив.) и гидроксид калия (21,78 г, 388,30 ммоль, 3,00 эквив.) растворяли в метаноле (417 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Получаемую в результате реакционную смесь концентрировали до 80 мл и фильтровали с получением неочищенного продукта. Получающийся в результате

осадок на фильтре суспендировали в воде (160 мл) в течение 1 ч и фильтровали с получением **1c** в виде белого твердого вещества (38,72 г, выход 92%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 326,30 [M+1].

Стадия 3:

5-Метокси-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**1d**)

**1c** (14 г, 43,04 ммоль, 1,0 эквив.) и CuI (4,10 г, 21,52 ммоль, 0,50 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 250 мл, растворяли в *N*-метилпирролидиноне (72 мл) с последующим медленным добавлением метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетата (16,4 мл, 129,11 ммоль, 3,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь помещали в масляную баню при 100°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 90 мл воды для гашения реакции. Получающийся в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **1d** в виде белого твердого вещества (12,1 г, выход 89%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 315,10 [M+1].

Стадия 4:

5-Гидрокси-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**1e**)

К раствору **1d** (12,1 г, 38,52 ммоль, 1,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (60 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли йодтриметилсилан (9,97 г, 50,07 ммоль, 1,3 эквив.). Получаемую в результате реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 20 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 60 мл воды для гашения реакции, и затем получающийся в результате раствор экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **1e** в виде белого твердого вещества (10,4 г, выход 90%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 301,07 [M+1].

Стадия 5:

5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он

**(промежуточное соединение 1)**

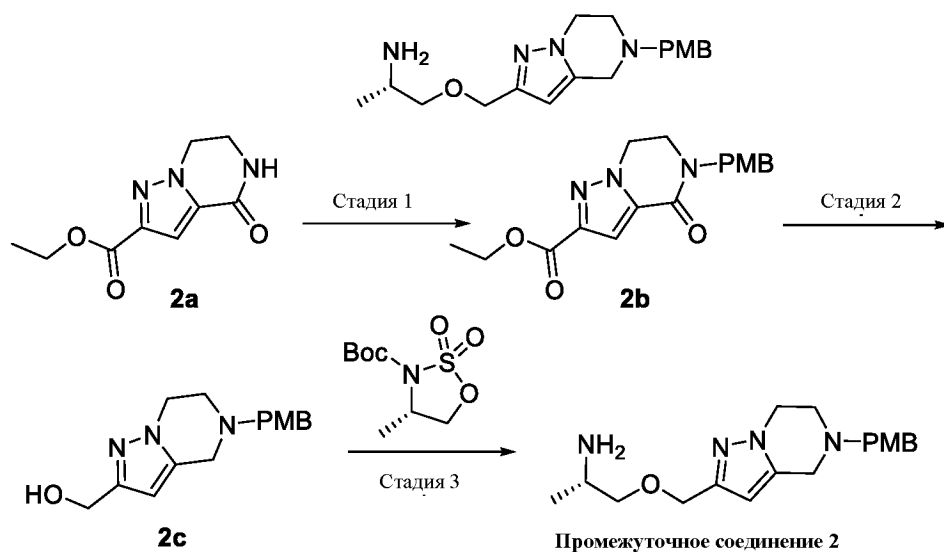
К раствору соединения **1e** (10,4 г, 34,66 ммоль, 1,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (52 мл) при 0°C медленно по каплям добавляли оксалилдихлорид (8,79 г, 69,32 ммоль, 2,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 8 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 550 мл воды для гашения реакции. Реакционную смесь фильтровали с получением **промежуточного соединения 1** в виде белого твердого вещества (11,04 г, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 319,68 [M+1].

### Промежуточное соединение 2

(*S*)-1-((5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (промежуточное **соединение 2**)



Стадия 1:

Этил-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**2b**)

Этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**2a**, 5,0 г, 24 ммоль, 1,0 эквив.) и *para*-метоксибензилбромид (4,2 мл, 28,8 ммоль, 1,2 эквив.) загружали и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) с последующим медленным добавлением гидроксида натрия (1,15 г, 28,8 ммоль, 1,2 эквив.) в ледяной бане; после завершения добавления реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду для гашения реакции. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия, и органическую фазу концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением **2b** в виде белого твердого вещества (7,5 г, выход 92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО (диметилсульфоксид)- $d_6$ ):  $\delta$  7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 5H), 1.29 (t, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 330,10 [M+1].

Стадия 2:

(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**2c**)

**2b** (4,1 г, 12,5 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в тетрагидрофуране (100 мл). В атмосфере азота в ледяной бане медленно по каплям добавляли раствор алюмогидрида лития в тетрагидрофуране (50 мл, 50 ммоль, 4,0 эквив.). После завершения добавления по каплям реакционную смесь нагревали до 70°C и подвергали воздействию в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, помещали в ледяную баню для гашения реакции и фильтровали в вакууме. Фильтрат концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания, и неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением **2c** в виде желтого твердого вещества (2,45 г, выход 71%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 274,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 2**)

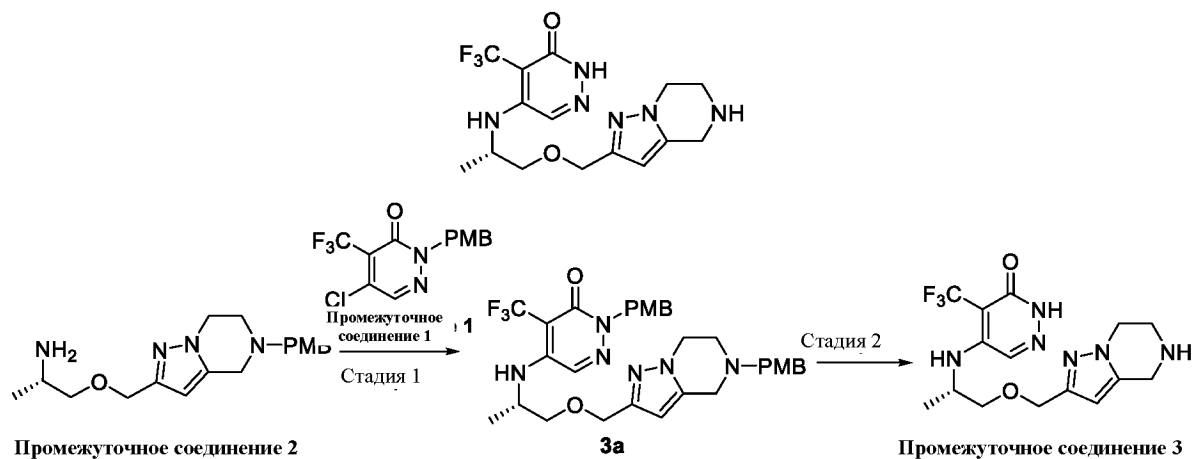
**2c** (864 мг, 3,16 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (18 мл). В атмосфере N<sub>2</sub> порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (300 мг, 7,51 ммоль, 2,5 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при этой температуре. Затем к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксазидолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида в *N,N*-диметилформамиде (18 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (этилацетатом) (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **промежуточного соединения 2** в виде белого твердого вещества (252 мг, выход 24%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 331,50 [M+1].

**Промежуточное соединение 3**

(*S*)-5-((1-((4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 3**)





Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**3а**)

**Промежуточное соединение 2** (252 мг, 0,764 ммоль, 1,0 эквив.) и **промежуточное соединение 1** (291,4 мг, 0,916 ммоль, 1,1 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли путем добавления *N,N*-диметилформамида (3,0 мл). Затем последовательно добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 3,06 ммоль, 4,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1,5) с получением **3а** в виде белого твердого вещества (359,8 мг, выход 77%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 613,62 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-(((4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 3**)

В реакционную колбу объемом 10 мл с отвешенным **3а** (359,8 мг, 0,588 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (3,4 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (0,42 мл, 4,7 ммоль, 8,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в масляной бане при 70°C. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 15 мл воды для гашения реакции. Получающийся в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). рН органического слоя доводили до 8-9 при помощи водного раствора карбоната калия. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (жидкостной

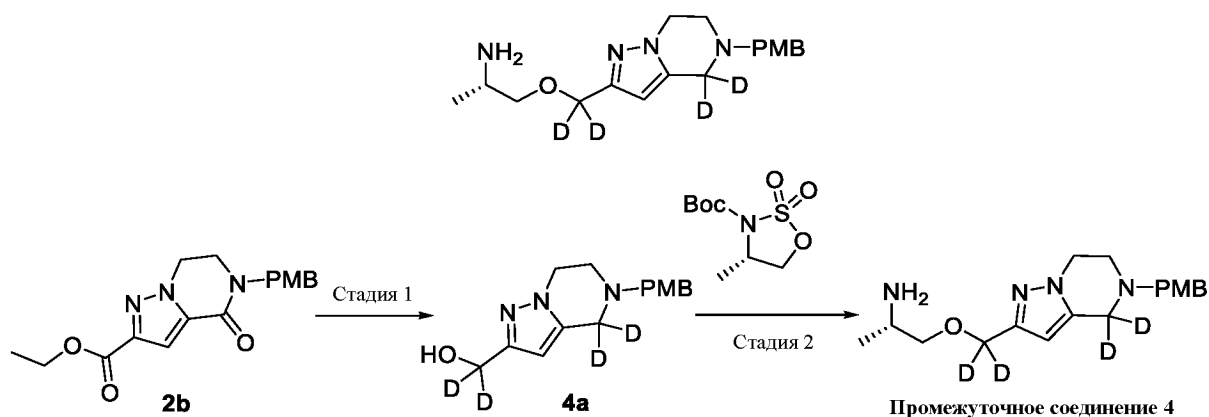
хроматографии среднего давления) (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **промежуточного соединения 3** в виде белого твердого вещества (48 мг, выход 22%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 373,1 [M+1].

#### Промежуточное соединение 4

(*S*)-1-((5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4- $d_2$ )метокси- $d_2$ )пропан-2-амин (**промежуточное соединение 4**)



Стадия 1:

(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4- $d_2$ )метан- $d_2$ -ол (**4a**)

**2b** (3,3 г, 10,0 ммоль, 1,0 эквив.) взвешивали и растворяли в тетрагидрофуране (60 мл). В атмосфере азота медленно в ледяной бане добавляли алюмодейтерид лития (1,68 г, 40,0 ммоль, 4,0 эквив.). После завершения добавления по каплям реакционную смесь нагревали до 70°C и подвергали взаимодействию в течение 10 мин. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, помещали в ледяную баню для гашения реакции и фильтровали в вакууме. Фильтрат концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания, и неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением **4a** в виде белого твердого вещества (2,60 г, выход 93,8%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ- $d$ ):  $\delta$  7.28 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.68 (s, 1H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 278,10 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-1-((5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4-

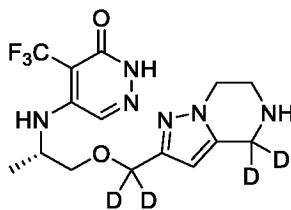
***d*<sub>2</sub>метокси-*d*<sub>2</sub>пропан-2-амин (промежуточное соединение 4)**

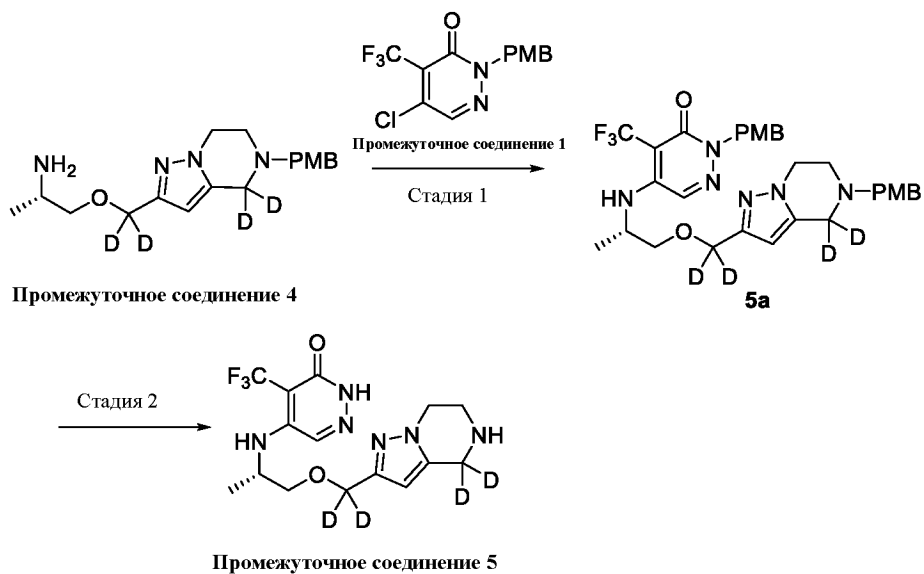
**4a** (2,6 г, 9,3 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (26 мл). В атмосфере N<sub>2</sub> порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (720 мг, 18,6 ммоль, 2,0 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при этой температуре. Затем к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида в *N,N*-диметилформамиде (3,0 г в 18 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3 при помощи раствора соляной кислоты (2M) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **промежуточного соединения 4** в виде белого твердого вещества (2,8 г, выход 94%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 335,10 [M+1].

**Промежуточное соединение 5**

(*S*)-5-((1-((4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4-*d*<sub>2</sub>)метокси-*d*<sub>2</sub>пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (промежуточное соединение 5)





Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4-*d*<sub>2</sub>)метокси-*d*<sub>2</sub>)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**5a**)

**Промежуточное соединение 4** (6 г, 16,2 ммоль, 1,5 эквив.) и **промежуточное соединение 1** (3,4 г, 10,7 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли путем добавления ацетонитрила (30 мл). Затем добавляли триэтиламин (6,2 мл, 45 ммоль, 4,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1,5) с получением **5a** в виде белого твердого вещества (2,0 г, выход 30%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 617,10 [M+1].

Стадия 2:

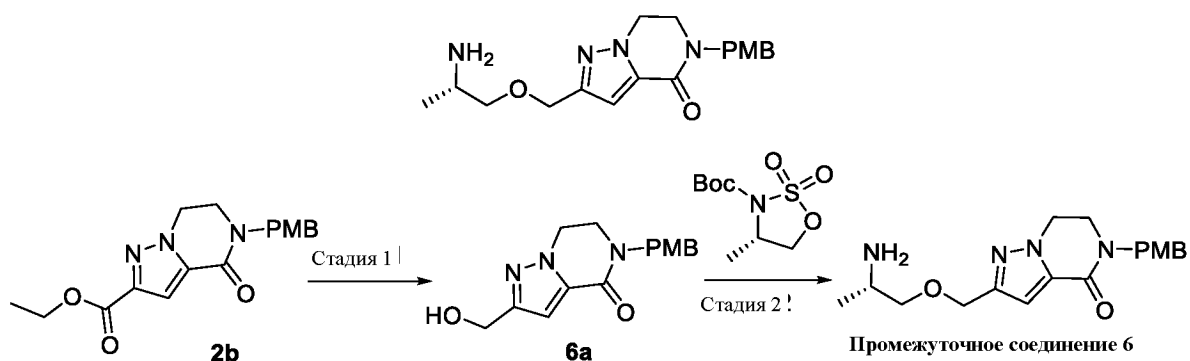
(*S*)-5-((1-((4,5,6,7-Тetraгидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4-*d*<sub>2</sub>)метокси-*d*<sub>2</sub>)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 5**)

В реакционную колбу объемом 10 мл с отвешенным **5a** (2,0 г, 3,2 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (1,4 мл, 16 ммоль, 5,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в масляной бане при 70°C. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 15 мл воды для гашения реакции. Получающийся в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). pH органического слоя доводили до 8-9 при помощи водного раствора карбоната калия.

Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **промежуточного соединения 5** в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 42%).

### Промежуточное соединение 6

(*S*)-2-((2-Аминопропокси)метил)-5-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**промежуточное соединение 6**)



Стадия 1:

2-(Гидроксиметил)-5-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**6a**)

**2b** (4,0 г, 12,0 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в абсолютном метаноле (40 мл). В атмосфере азота медленно в ледяной бане добавляли боргидрид натрия (9,8 г, 259,0 ммоль, 21,5 эквив.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 48 ч, помещали в ледяную баню для гашения реакции и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной флэш-хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением **6a** в виде белого твердого вещества (2,80 г, выход 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 288,10 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-((2-Аминопропокси)метил)-5-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**промежуточное соединение 6**)

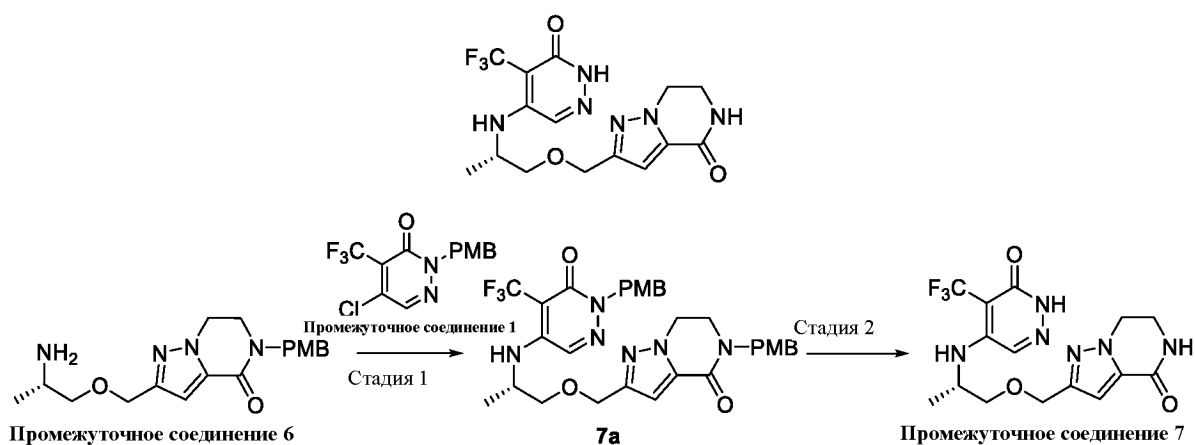
**6a** (2,6 г, 9,0 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (20 мл). В атмосфере N<sub>2</sub> порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (540 мг, 13,5 ммоль, 1,5 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при этой температуре. Затем к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям

добавляли раствор *трет*-бутил-*(S)*-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида в *N,N*-диметилформамиде (4,2 г в 20 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3 при помощи раствора соляной кислоты (2 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **промежуточного соединения 6** в виде белого твердого вещества (3,0 г, выход 97%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 345,10 [M+1].

### Промежуточное соединение 7

*(S)*-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(*5H*)-он (промежуточное соединение 7)



Стадия 1:

*(S)*-5-(4-Метоксибензил)-2-((2-((1-(4-метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(*5H*)-он (7а)

**Промежуточное соединение 6** (3,7 г, 10,7 ммоль, 1,5 эквив.) и **промежуточное соединение 1** (2,3 г, 7,2 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли путем добавления ацетонитрила (20 мл). Затем добавляли триэтиламин (4,5 мл, 32,4 ммоль, 4,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1,5) с получением **7а** в виде белого твердого вещества (5,0 г, выход 74%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 627,10 [M+1].

Стадия 2:

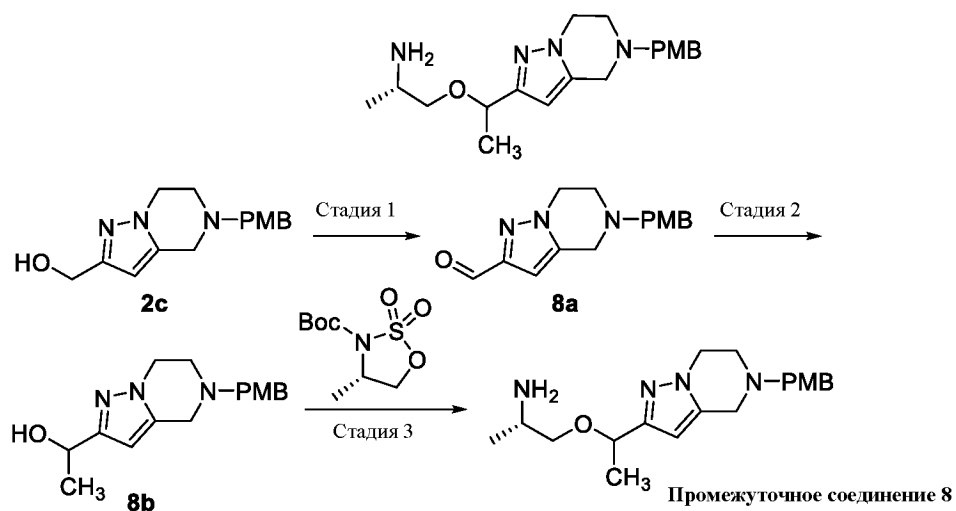
(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(*5H*)-он (**промежуточное соединение 7**)

В реакционную колбу объемом 10 мл с отвешенным **7a** (4,7 г, 7,5 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (18 мл) и трифторметансульфовую кислоту (4,0 мл, 45 ммоль, 6 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции 15 мл воды к реакционной смеси добавляли для гашения реакции. Получающийся в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). pH органического слоя доводили до 8-9 при помощи водного раствора карбоната калия. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **промежуточного соединения 7** в виде белого твердого вещества (2,6 г, выход 89%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 387,10 [M+1].

### Промежуточное соединение 8

(2*S*)-1-(1-(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 8**)



Стадия 1:

5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбальдегид (**8a**) (5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**2c**, 1,4 г, 5,1 ммоль, 1,0 эквив.) и периодинан Десса-Мартина (2,6 г, 6,2 ммоль, 1,2 эквив.) загружали и растворяли в дихлорметане (20 мл), и после завершения добавления

реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали, и органическую фазу концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания с получением неочищенного **8a** в виде бледно-красного масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии (1,0 г, выход 71,4%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 272,4 [M+1].

Стадия 2:

1-(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этан-1-ол  
(**8b**)

**8a** (1,0 г, 3,7 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). В атмосфере азота медленно по каплям в бане сухой лед/этанол добавляли раствор метилмагнийбромида в тетрагидрофуране (3,7 мл, 11 ммоль, 3,0 эквив.). Реакционную смесь подвергали взаимодействию в течение 2 ч, и реакция завершалась. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония, и реакцию смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением **8b** в виде бледно-желтого масла (600 мг, выход 57%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 288,10 [M+1].

Стадия 3:

(2*S*)-1-(1-(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 8**)

**8b** (600 мг, 2 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл). В атмосфере  $N_2$  порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (120 мг, 5 ммоль, 2,5 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при этой температуре. Затем к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксазазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии

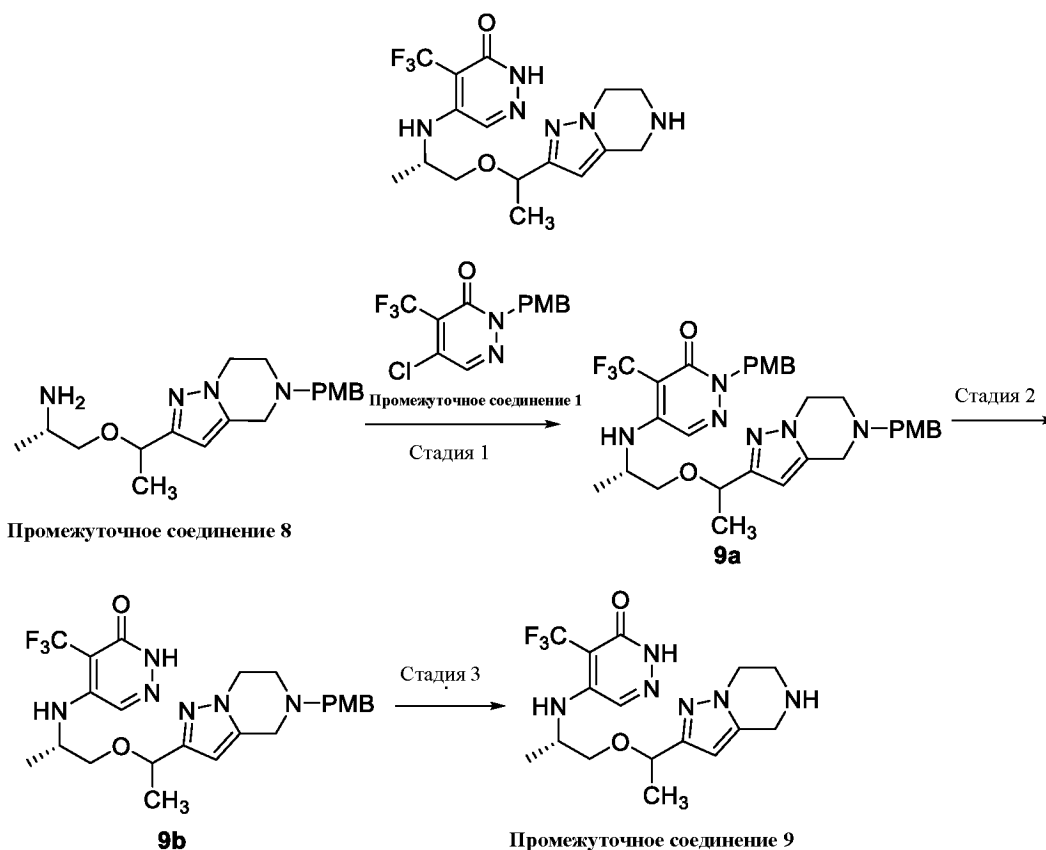


(этилацетат:петролейный эфир = 1:0) с получением **промежуточного соединения 8** в виде бледно-желтого твердого вещества (600 мг, выход 90%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 334,50 [M+1].

### Промежуточное соединение 9

5-(((2*S*)-1-(1-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 9**)



Стадия 1:

2-(4-Метоксибензил)-5-(((2*S*)-1-(1-(5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**9a**)

**Промежуточное соединение 8** (600 мг, 1,75 ммоль, 1,0 эквив.) и **промежуточное соединение 1** (660 мг, 1,92 ммоль, 1,1 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли путем добавления *N,N*-диметилформамида (5,0 мл). Затем постепенно добавляли триэтиламин (1,21 мл, 8,75 ммоль, 5,0 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 0:1) с получением **9a** в виде белого твердого вещества (630 мг, выход 52%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 627,28 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**9b**)

В реакционную колбу объемом 25 мл с отвешенным **9a** (630 мг, 1 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (1 мл, 8 ммоль, 8,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 15 мл воды для гашения реакции. Получающийся в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). рН органического слоя доводили до 8-9 при помощи водного раствора карбоната калия. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 4:6) с получением **9b** в виде белого твердого вещества (370 мг, выход 73,21%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 507,23 [M+1].

Стадия 3:

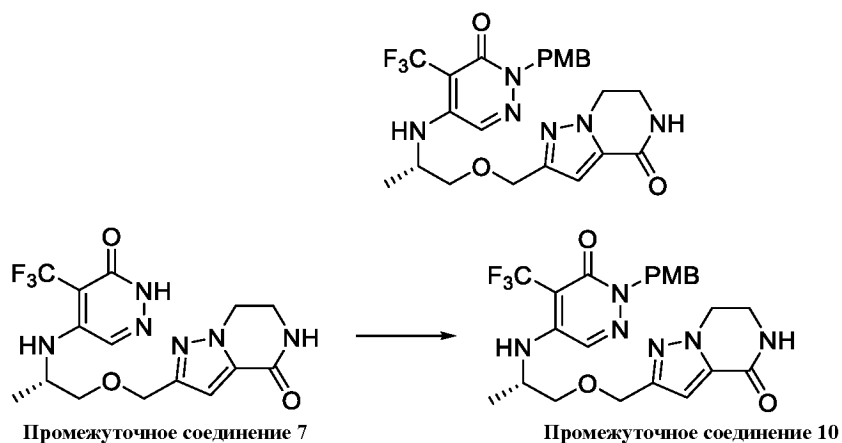
5-(((2*S*)-1-(1-(4,5,6,7-Тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 9**)

В реакционную колбу объемом 25 мл с отвешенным **9b** (370 мг, 0,73 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (5 мл), 1-хлорэтилхлорформиат (0,78 мл, 7,3 ммоль, 10,0 эквив.) и карбонат калия (203 мг, 1,46 ммоль, 2,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После завершения реакции 1,2-дихлорэтан концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания, и в реакционную смесь добавляли метанол (10 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 4:6) с получением **промежуточного соединения 9** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 35,40%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 387,17 [M+1].

**Промежуточное соединение 10**

(*S*)-2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**промежуточное соединение 10**)

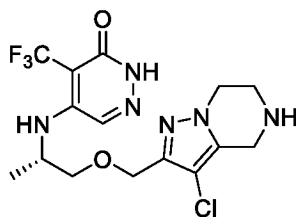


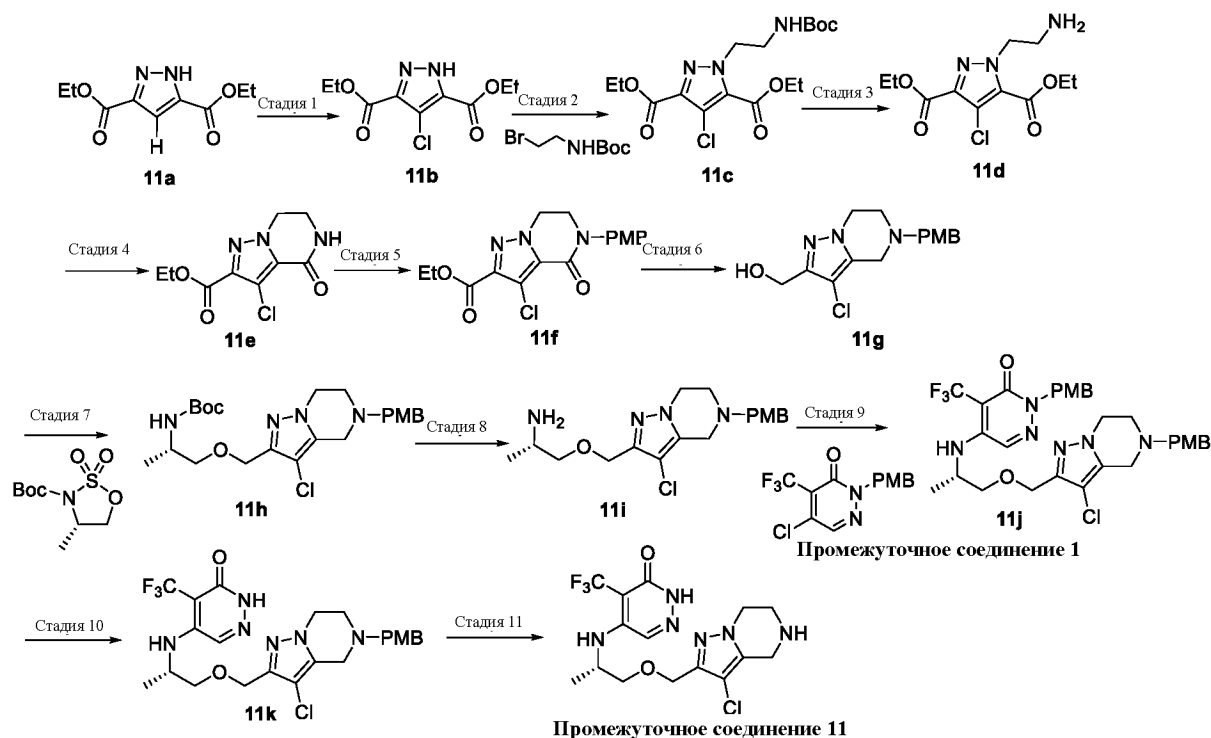
К раствору **промежуточного соединения 7** (386 мг, 1,0 ммоль, 1,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) при 10°C добавляли гидрид натрия (60 мг, 1,5 ммоль, 1,5 эквив., 60%) с последующим добавлением при 0°C 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (187 мг, 1,2 ммоль, 1,2 эквив.). После завершения добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь медленно вливали в смесь лед-вода для гашения реакции и экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл), и органическую фазу концентрировали. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 20:1) с получением **промежуточного соединения 10** в виде белого масла (300 мг, выход 59%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 507,1 [M+1].

#### Промежуточное соединение 11

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 11**)





Стадия 1:

Диэтил-4-хлор-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**11b**)

**11a** (16,0 г, 75,47 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в одnogорлую колбу объемом 500 мл при комнатной температуре и растворяли в 200 мл уксусной кислоты. В реакционную смесь добавляли 10% гипохлорит натрия (100 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 600 мл воды и фильтровали, и твердое вещество промывали и сушили с получением **11b** в виде белого твердого вещества (13 г, выход 70%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 246,04 [M+1].

Стадия 2:

Диэтил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-хлор-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**11c**)

**11b** (13 г, 52,8 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в трехгорлую колбу объемом 500 мл и растворяли путем добавления безводного *N,N*-диметилформамида (150 мл). В реакционную смесь медленно добавляли *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамат (13 г, 58,1 ммоль, 1,1 эквив.), и после завершения добавления в реакционную смесь добавляли карбонат цезия (25,8 г, 79,2 ммоль, 1,5 эквив.), нагревали до 50°C и подвергали взаимодействию в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 500 мл воды и фильтровали, и твердое вещество промывали и сушили с получением **11c** в виде белого твердого вещества (12,2 г, выход 59%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 389,13 [M+1].

Стадия 3:

Диэтил-1-(2-аминоэтил)-4-хлор-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**11d**)

**11c** (12,2 г, 30,77 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл и растворяли путем добавления раствора хлороводорода в диоксане (4 н, 100 мл) в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **11d** в виде белого твердого вещества (11 г, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 289,08 [M+1].

Стадия 4:

Этил-3-хлор-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-карбоксилат (**11e**)

**11d** (12,2 г, 41,4 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 500 мл и растворяли путем добавления раствора карбоната калия (17,25 г, 124 ммоль, 3,0 эквив.) в воде (250 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали и сушили с получением **11e** в виде белого твердого вещества (8,0 г, выход 79%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 243,04 [M+1].

Стадия 5:

Этил-3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-карбоксилат (**11f**)

Описанным выше способом синтеза **2b** руководствовались для получения **11f** в виде белого твердого вещества (7 г, выход 54%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 363,10 [M+1].

Стадия 6:

(3-Хлор-5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метанол (**11g**)

Описанным выше способом синтеза **2c** руководствовались для получения **11g** в виде белого твердого вещества (4,2 г, выход 65%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 307,11 [M+1].

Стадия 7:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((3-хлор-5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**11h**)

**11g** (4,2 г, 11,5 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 250 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (100 мл). В атмосфере азота порциями при

0°C добавляли гидрид натрия (552 мг, 23 ммоль, 2,0 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при этой температуре. Затем к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (4,1 г, 17,3 ммоль, 1,5 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции рН реакционной системы довели до 3, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **11h** в виде желтого масла (3,6 г, выход 67%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 464,22 [M+1].

Стадия 8:

(*S*)-1-((3-Хлор-5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**11i**)

**11h** (3,6 г, 9,13 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли путем добавления соляной кислоты (4 н, 30 мл) в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **11i** в виде желтого масла (3,2 г, выход 92%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 364,17 [M+1].

Стадия 9:

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**11j**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **3a** с получением **11j** в виде белого твердого вещества (2,2 г, выход 76%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 646,29 [M+1].

Стадия 10:

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**11k**)

В реакционную колбу объемом 100 мл с взвешенным **11j** (2,6 г, 4,0 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (1,37 мл, 16 ммоль, 4,0 эквив.). После завершения

добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции получающийся в результате раствор гасили насыщенным карбонатом калия, доводили до pH 8-9 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме с получением **11k** в виде белого твердого вещества (2,1 г, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 526,17 [M+1].

Стадия 11:

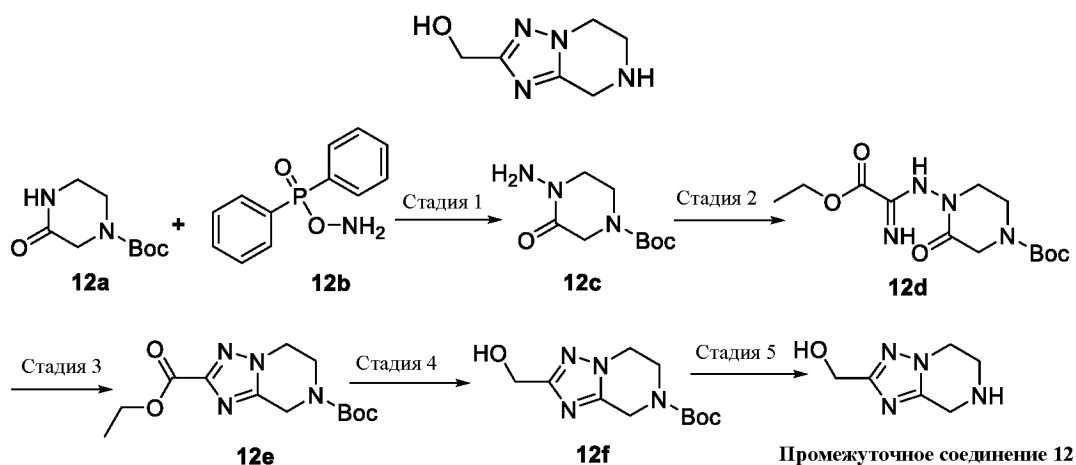
(*S*)-5-((1-((3-Хлор-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**промежуточное соединение 11**)

В реакционную колбу объемом 25 мл с отвешенным **11k** (1,8 г, 3,4 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли 1,2-дихлорэтан (20 мл), 1-хлорэтил хлорформиат (2,45 мл, 17,1 ммоль, 5,0 эквив.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,24 мл, 13,6 ммоль, 4 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции 1,2-дихлорэтан концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания, и реакционную смесь добавляли метанолом (20 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 4:6) с получением **промежуточного соединения 11** в виде белого твердого вещества (400 мг, выход 29%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 406,11 [M+1].

### Промежуточное соединение 12

(5,6,7,8-Тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**промежуточное соединение 12**)



Стадия 1:

*tert*-Бутил 4-амино-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (**12c**)

**12a** (2,0 г, 10 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в *N,N*-диметилформамиде

(50 мл). В реакционную смесь в ледяной бане добавляли гидрид натрия (600 мг, 15 ммоль, 1,5 эквив.), подвергали взаимодействию в течение 20 мин, порциями добавляли **12b** (3,0 г, 13 ммоль, 1,3 эквив.), перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и фильтровали в вакууме. Фильтрат концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания с получением неочищенного **12c** (2,0 г, выход 93%), который непосредственно использовали на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 216,10 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил 4-(2-этокси-2-оксоацетимидамидо)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (**12d**)

**12c** (1,3 г, 6,0 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в абсолютном этаноле, и в реакционную смесь добавляли этил 2-этокси-2-иминоацетат (2,0 мл, 15 ммоль, 2,5 эквив.) и подвергали взаимодействию при 90°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при помощи роторного выпаривания с получением неочищенного **12d** (1,8 г, выход 95%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 315,10 [M+1].

Стадия 3:

7-(*трет*-Бутил) 2-этил 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиперазин-2,7(8*H*)-дикарбоксилат (**12e**)

**12d** (4,4 г, 14 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в толуоле (60 мл), и в реакционную смесь добавляли *пара*-толуолсульфоновую кислоту (3,1 г, 16,7 ммоль, 1,2 эквив.) и концентрировали с обратным холодильником (водный сепаратор для отделения воды) при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (*n*-гексан:этилацетат=2:1) с получением **12e** в виде коричневого масла (1,5 г, выход 36%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 297,10 [M+1].

Стадия 4:

*трет*-Бутил 2-(гидроксиметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиперазин-7(8*H*)-карбоксилат (**12f**)

**12e** (0,9 г, 3 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в абсолютном метаноле (10 мл), и в реакционную смесь добавляли боргидрид натрия (1,1 г, 30 ммоль, 10 эквив.) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакцию гасили насыщенным



хлоридом аммония. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органическую фазу концентрировали, и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (*n*-гексан:этилацетат = 1:1) с получением **12f** в виде коричневого масла (0,7 г, выход 92%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 255,10 [M+1].

Стадия 5:

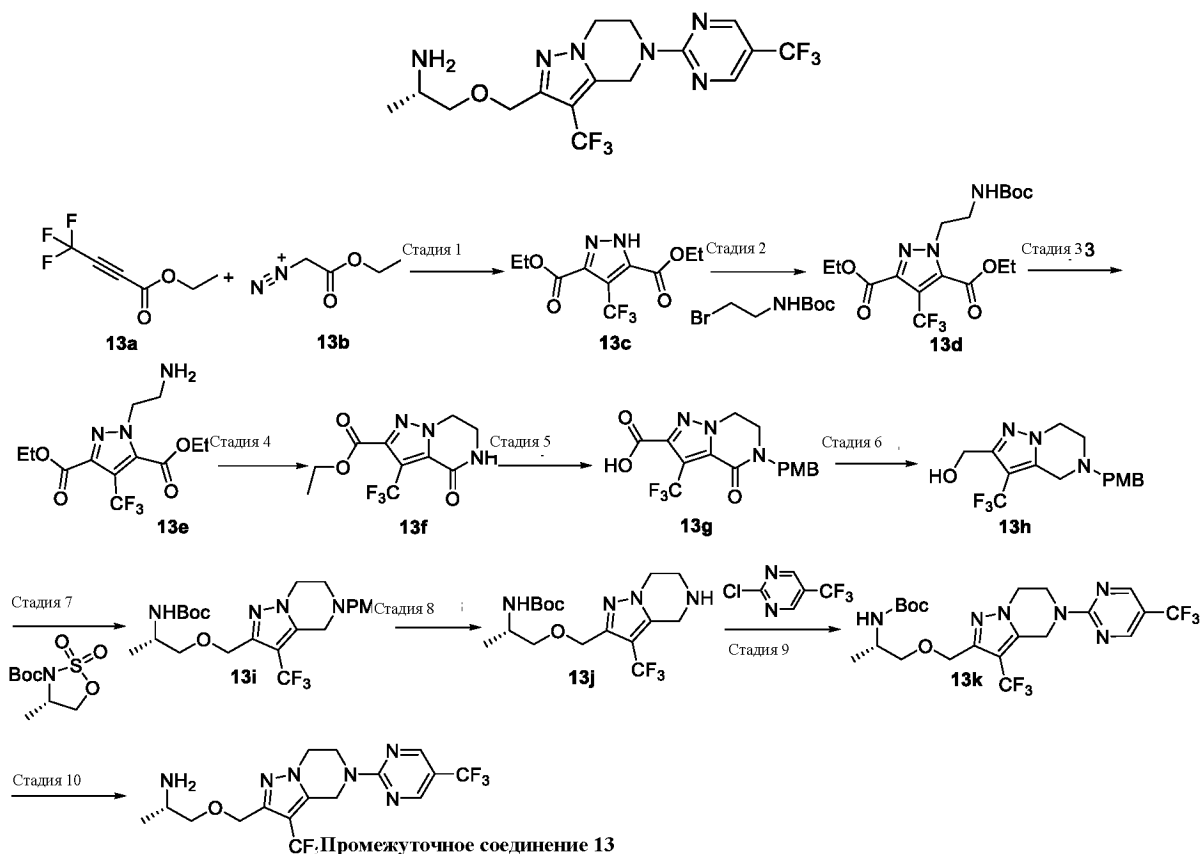
(5,6,7,8-Тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**промежуточное соединение 12**)

**12f** (300 мг, 1,2 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в растворе хлороводорода в диоксане (3 мл, 4М), и реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч и фильтровали в вакууме. Осадок на фильтре сушили с получением **промежуточного соединения 12** в виде бесцветной жидкости (120 мг, выход 65%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 155,10 [M+1].

### Промежуточное соединение 13

(*S*)-1-((3-(Трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 13**)



Стадия 1:

Диэтил 4-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**13c**)

**13a** (12,0 г, 75 ммоль, 2,0 эквив.) при комнатной температуре добавляли в одногорлую колбу объемом 500 мл и растворяли в 200 мл тетрагидрофурана, и в реакционную смесь добавляли **13b** (4,275 г, 37,5 ммоль, 1,0 эквив.) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции органические слои объединяли, и реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением **13c** в виде желтого масла (12,1 г, выход 58%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 280,07 [M+1].

Стадия 2:

Диэтил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-4-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**13d**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **11c** для получения **13d** в виде бледно-желтого твердого вещества (15 г, выход 63%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 423,16 [M+1].

Стадия 3:

Диэтил-1-(2-аминоэтил)-4-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**13e**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **11d** для получения неочищенного **13e** в виде белого твердого вещества (15 г, выход 62%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 323,11 [M+1].

Стадия 4:

Этил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пирозин-2-карбоксилат (**13f**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **11e** для получения неочищенного **13f** в виде белого твердого вещества (12 г, выход 75%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 277,07 [M+1].

Стадия 5:

5-(4-Метоксибензил)-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пирозин-2-карбоновая кислота (**13g**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **2b** для получения **13g** в виде желтого масла (12 г, выход 68%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 369,09 [M+1].

Стадия 6:

(5-(4-Метоксибензил)-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**13h**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **2c** для получения **13h** в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 35%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 341,14 [M+1].

Стадия 7:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((5-(4-метоксибензил)-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**13i**)

**13h** (500 мг, 1,47 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл). В атмосфере азота порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (70 мг, 2,93 ммоль, 2,0 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при этой температуре. Затем, к реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида (696,78 мг, 2,93 ммоль, 2,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали ЭА (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **13i** в виде белого твердого вещества (300 мг, выход 41%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 498,24 [M+1].

Стадия 8:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**13j**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11** для получения неочищенного **13j** в виде желтого масла (300 мг, выход 70%).

ЖХМС  $m/z$  = 378,19 [M+1].

Стадия 9:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((3-(трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**13k**)

**13j** (300 мг, 0,6 ммоль, 1,0 эквив.) и 2-хлор-5-трифторметилпиримидин (163 мг, 0,9 ммоль, 1,5 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в *N,N*-

диметилформамиде (10,0 мл). В реакционную смесь добавляли *N,N*-диизопропил-этиламин (0,495 мл, 3 ммоль, 5,0 эквив.) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **13к** в виде желтого масла (200 мг, выход 64%).

ЖХМС  $m/z = 524,20$  [M+1].

Стадия 10:

(*S*)-1-((3-(Трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (промежуточное соединение **13**)

**13к** (200 г, 0,38 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли путем добавления соляной кислоты (4 н, 5 мл) в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **промежуточного соединения 13** в виде белого твердого вещества (161,8 мг, выход 98,3%).

ЖХМС  $m/z = 424,20$  [M+1].

#### Промежуточное соединение 14

2-Хлор-5-циклопропилпиримидин (промежуточное соединение **14**)



**14a** (2,0 г, 10,34 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли к смешанному раствору толуол/вода (50 мл/2,5 мл), и в реакционную смесь последовательно добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,15 г, 13,44 ммоль, 1,3 эквив.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,422 г, 0,517 ммоль, 0,05 эквив.) и карбонат цезия (10,11 г, 31,019 ммоль, 3,0 эквив.). После завершения смешивания реакционную смесь подвергали взаимодействию при 80°C в течение 5,0 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли 30 мл воды, и реакционную смесь экстрагировали 3×40 мл этилацетата (3×40 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **промежуточного соединения 14** в виде белого твердого вещества (1,32 г, выход 83%).

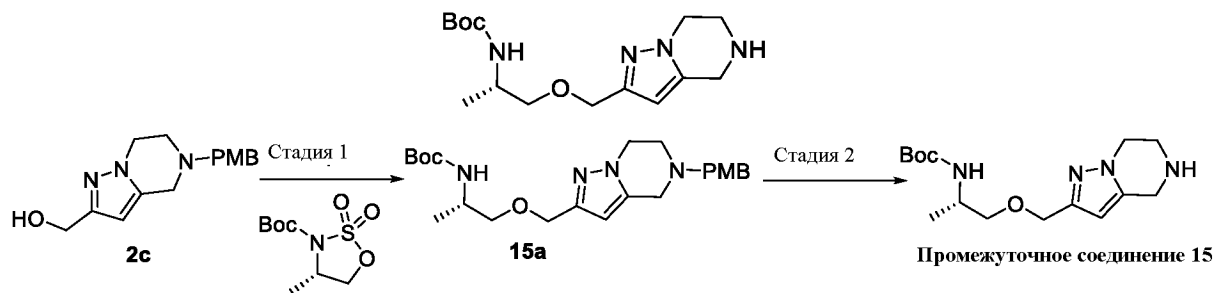
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.55 (s, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 2H),

0.90 – 0.84 (m, 2H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 155,03 [M+1].

### Промежуточное соединение 15

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**промежуточное соединение 15**)



Стадия 1:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**15a**)

**2c** (864 мг, 3,16 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (18 мл). В атмосфере азота порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (300 мг, 7,51 ммоль, 2,5 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при этой температуре. К реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксазалидин-3-карбоксилат-2,2-диоксида в *N,N*-диметилформамиде (18 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 6, часть *N,N*-диметилформамида удаляли путем концентрирования в вакууме, и в реакционную смесь добавляли 40 мл воды и экстрагировали ЭА (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и реакционную смесь подвергали колоночной хроматографии (этилацетат:петролейный эфир = 1:1) с получением **15a** в виде желтого масла (544 мг, выход 40%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 431,55 [M+1].

Стадия 2:

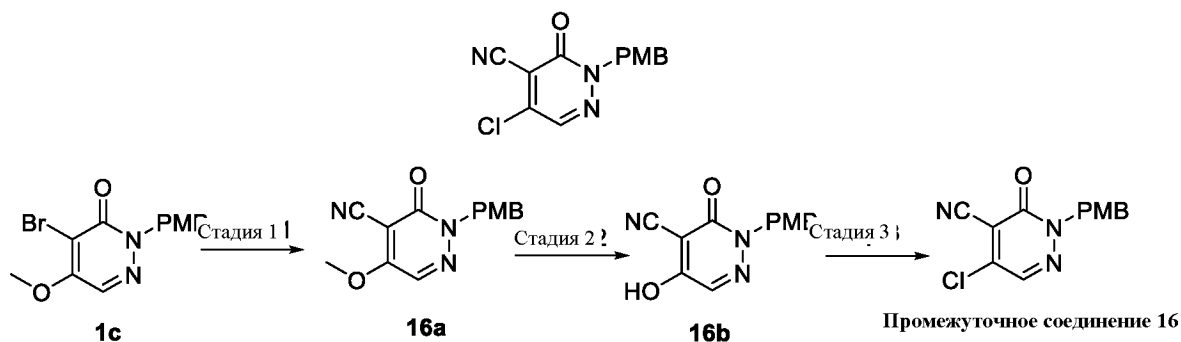
*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**промежуточное соединение 15**)

Руководствовались способом синтеза **промежуточного соединения 11** для получения неочищенного **промежуточного соединения 15** в виде темно-коричневого масла (280 мг, выход 72%).

### Промежуточное соединение 16

5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил

(промежуточное соединение 16)



Стадия 1:

5-Метокси-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил (**16a**)

**1c** (650 мг, 2,0 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл). В реакционную смесь по каплям в ледяной бане под защитой азота добавляли изопропилмагнийхлорид (1 мл, 2,0 ммоль, 1,0 эквив.), подвергали взаимодействию в течение 10 мин, добавляли *para*-толуолсульфонил цианид (360 мг, 2,0 ммоль, 1,0 эквив.) и подвергали взаимодействию в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали, и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (*n*-гексан:этилацетат = 1:1) с получением **16a** в виде желтого масла (160 мг, выход 30%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 272,10 [M+1].

Стадия 2:

5-Гидрокси-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил

(**16b**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **1e** для получения **16b** в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 81%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 258,10 [M+1].

Стадия 3:

5-Хлор-2-(4-метоксибензил)-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил

(промежуточное соединение 16)

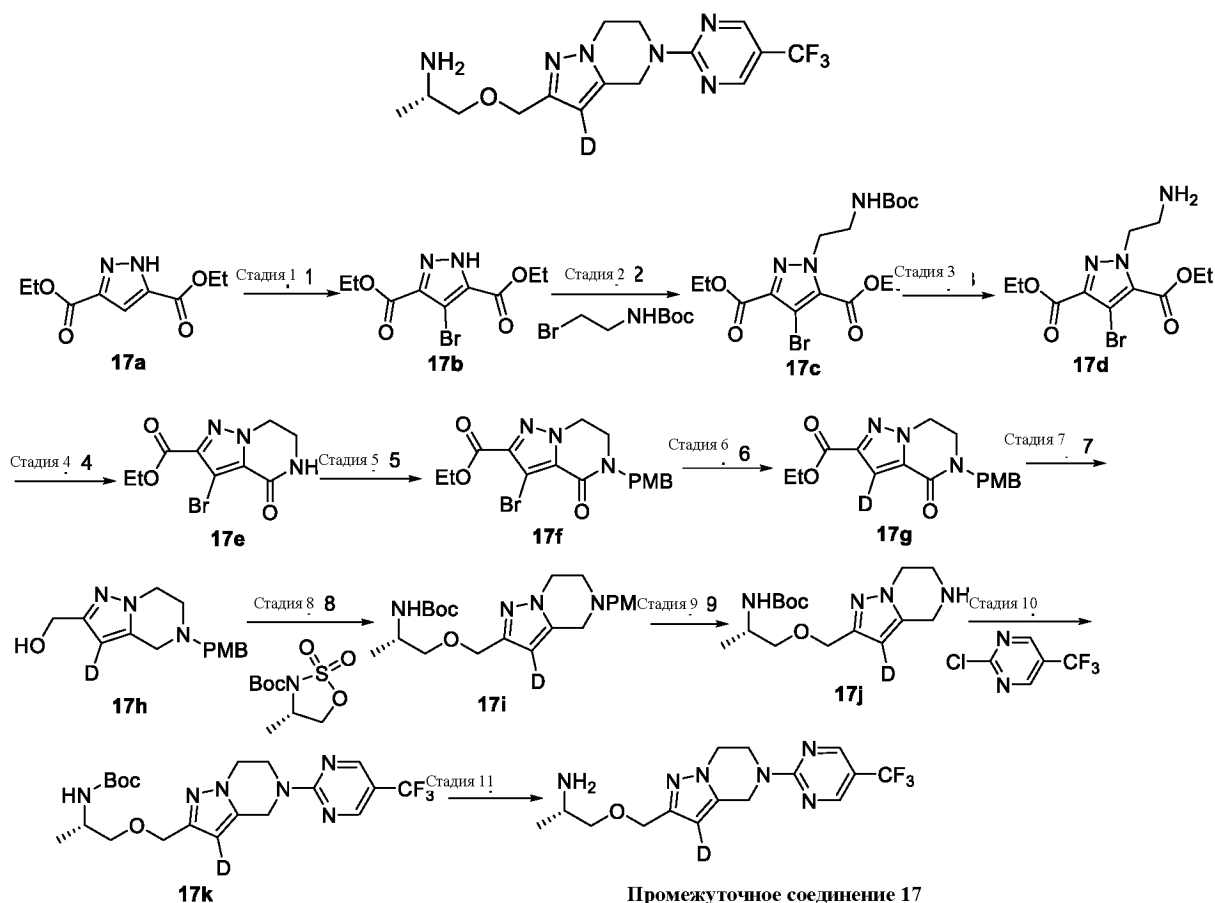
Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **промежуточного**

соединения **1** для получения промежуточного соединения **16** в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 50%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 276,10 [M+1].

### Промежуточное соединение 17

(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*метокси)пропан-2-амин (промежуточное соединение 17)



Стадия 1:

Диэтил-4-бром-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**17b**)

**17a** (15,0 г, 70 ммоль, 1,0 эквив.) при комнатной температуре добавляли в одnogорлую колбу объемом 500 мл и растворяли в 150 мл уксусной кислоты, и в реакционную смесь добавляли *N*-бромсукцинимид (15,1 г, 84 ммоль, 1,2 эквив.), в ледяной бане добавляли 15 мл разбавленной азотной кислоты и подвергали взаимодействию при 120°C в течение 2 ч. После завершения реакции органические слои объединяли, и реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=4:1) с получением **17b** в виде белого твердого вещества (17,6 г, выход 87%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 289,99 [M+1].

Стадия 2:

4-Бром-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат  
(**17c**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **11c** для получения **17c** в виде белого твердого вещества (7,2 г, выход 81%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 433,08 [M+1].

Стадия 3:

4-Бром-1-(2-аминоэтил)-4-(трифторметил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**17d**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **11d** для получения неочищенного **17d** в виде белого твердого вещества (6,4g, выход 97%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 333,08 [M+1].

Стадия 4:

Этил-3-бром-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**17e**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **11e** для получения **17e** в виде белого твердого вещества (2,6 г, выход 64%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 286,99 [M+1].

Стадия 5:

Этил-3-бром-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**17f**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **2b** для получения **17f** в виде белого твердого вещества (3,2 г, выход 78%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 407,04 [M+1].

Стадия 6:

Этил-5-(4-метоксибензил)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат-3-*d* (**17g**)

**17f** (3 г, 7,4 ммоль, 1,0 эквив.), дейтерированный формиат натрия (2,4 г, 37 ммоль, 5,0 эквив.), трис(дибензилиденаацетон)дипалладий (703 мг, 0,74 ммоль, 0,1 эквив.) и три-*трет*-бутилфосфин (594,96 мг, 1,48 ммоль, 0,2 эквив.) последовательно добавляли в трехгорлую колбу объемом 250 мл под защитой азота и растворяли в диметилсульфоксиде (30 мл), и реакционную смесь подвергали взаимодействию при 85°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органические слои объединяли, концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **17g** в виде белого твердого вещества (1,3 г, выход 53%).



ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 330,14 [M+1].

Стадия 7:

(5-(4-Метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метанол  
(17h)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **2c** для получения неочищенного **17h** в виде бледно-желтого масла (1,02 г, выход 74%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 274,15 [M+1].

Стадия 8:

*Трет*-бутил-(*S*)-(1-((5-(4-метоксибензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метокси)пропан-2-ил)карбамат (17i)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **13i** для получения **17i** в виде бледно-желтого масла (1,07 г, выход 56%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 431,26 [M+1].

Стадия 9:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метокси)пропан-2-ил)карбамат (17j)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11** для получения неочищенного **17j** в виде бледно-желтого масла (300 мг, выход 65%).

ЖХМС  $m/z$  = 311,14 [M+1].

Стадия 10:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метокси)пропан-2-ил)карбамат (17k)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **13k** для получения неочищенного **17k** в виде бледно-желтого масла (100 мг, выход 24%).

ЖХМС  $m/z$  = 457,22 [M+1].

Стадия 11:

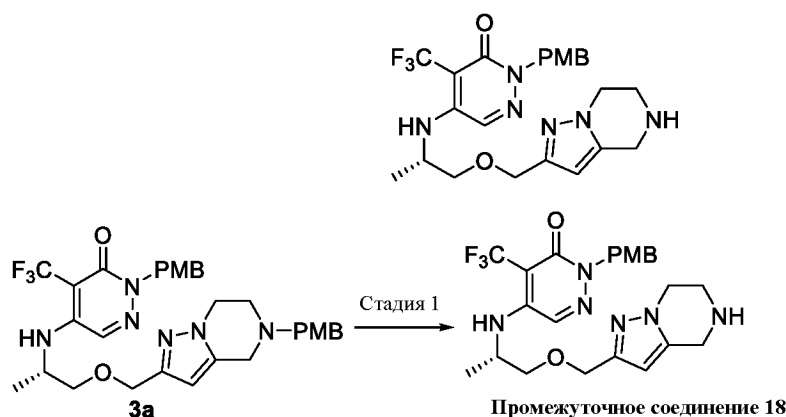
(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 17**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **промежуточного соединения 13** для получения **промежуточного соединения 17** в виде бледно-желтого масла (80 мг, выход 90%).

**Промежуточное соединение 18**

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-

ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (промежуточное соединение 18)



**3a** (8,0 г, 13 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в одногорлую колбу объемом 250 мл и растворяли в 60 мл дихлорэтана, и затем в реакционную систему последовательно добавляли 1-хлорэтил хлорформиат (8 мл, 65 ммоль, 5,0 эквив.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (6 мл, 39 ммоль, 3,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь подвергали воздействию при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя, к остатку добавляли 60 мл метанола и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **промежуточного соединения 18** в виде желтого твердого вещества (5,0 г, выход 78%).

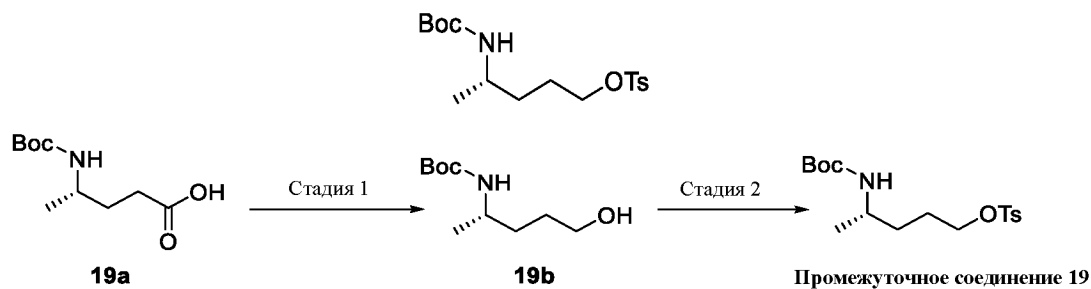
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.72 (d, 4H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 1.14 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 493,10$  [M+].

### Промежуточное соединение 19

(*S*)-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пентил-4-метилбензолсульфонат

(промежуточное соединение 19)



Стадия 1

*трет*-Бутил-(*S*)-(5-гидроксипентан-2-ил)карбамат (**19b**)

**19a** (1,05 г, 5 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в трехгорлую реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл), и порциями к реакционной системе под защитой азота в ледяной бане добавляли алюмогидрид лития (1 н, 10 мл). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **19b** в виде бледно-желтого масла (800 мг, выход 90%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 204,15 [M+1].

Стадия 2

(*S*)-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)пентил-4-метилбензолсульфонат

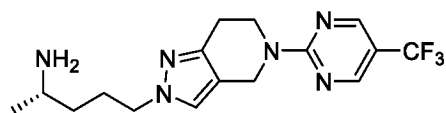
**(промежуточное соединение 19)**

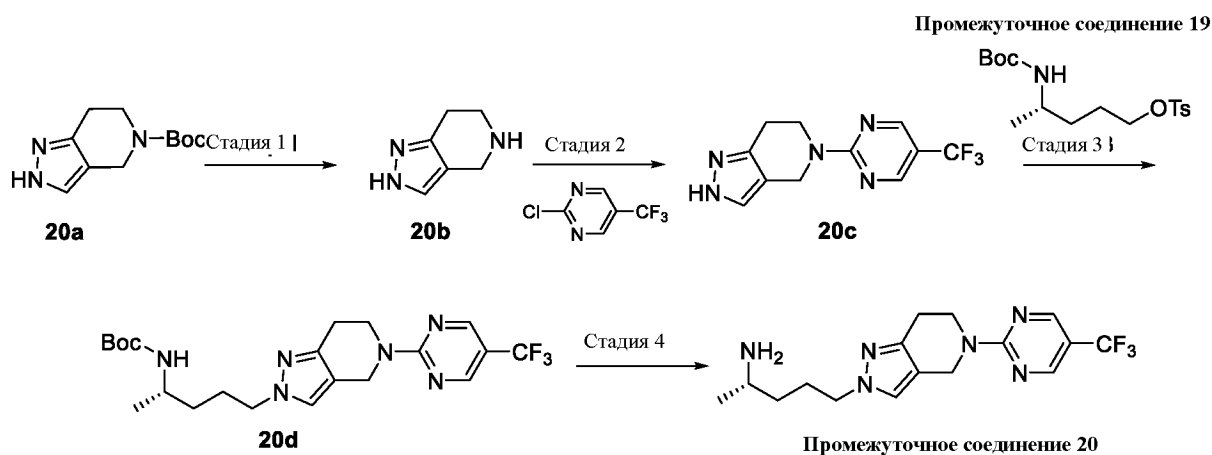
**19b** (609 мг, 3 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в трехгорлую реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл); порциями под защитой азота в ледяной бане добавляли гидрид натрия (216 мг, 9 ммоль, 3,0 эквив.), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем к реакционной системе добавляли *пара*-толуолсульфонилхорид (801 мг, 4,5 ммоль, 1,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением **промежуточного соединения 19** в виде белого масла (600 мг, выход 56%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 358,16 [M+1].

**Промежуточное соединение 20**

(*S*)-5-(5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-амин (**промежуточное соединение 20**)





Стадия 1:

4,5,6,7-Тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (**20b**)

**20a** (1,1 г, 5 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 50 мл; к реакционной системе в ледяной бане добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 н, 10 мл), и после завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного **20b** в виде белого твердого вещества (1 г, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 124,08 [M+1].

Стадия 2:

5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин (**20c**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **13k** для осуществления очистки при помощи жидкостной хроматографии среднего давления с получением **20c** в виде белого твердого вещества (800 мг, выход 75%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,55 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,74 (s, 2H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 269,09 [M+1].

Стадия 3:

*трет*-Бутил-(*S*)-(5-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло [4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-ил)карбамат (**20d**)

**20c** (124 мг, 0,46 ммоль, 1,5 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилацетамиде (3 мл) с последующим последовательным добавлением в систему **промежуточного соединения 19** (110 мг, 0,31 ммоль, 1,0 эквив.) и карбоната цезия (293 мг, 0,93 ммоль, 3,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакции

реакционную смесь очищали при помощи жидкостной хроматографии среднего давления (вода:ацетонитрил=75:25) с получением **20d** в виде белого твердого вещества (58 мг, выход 75%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 455,23 [M+1].

Стадия 4

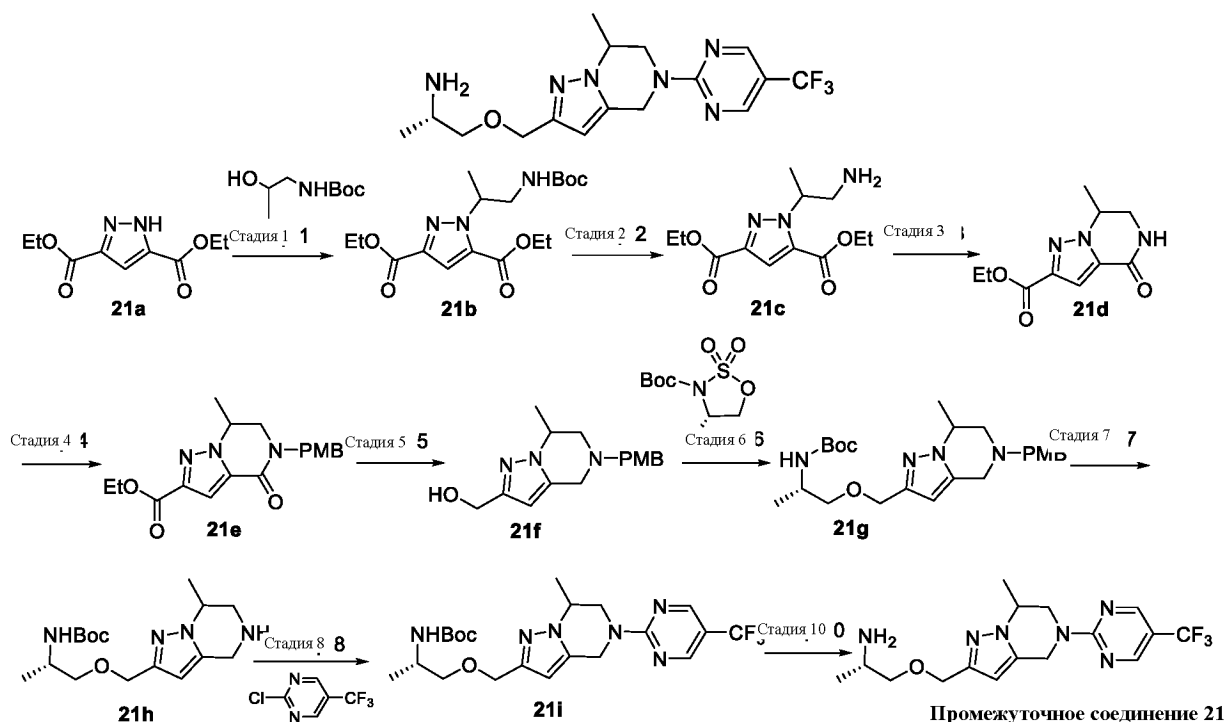
(*S*)-5-(5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-амин (**промежуточное соединение 20**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 13** для получения **промежуточного соединения 20** в виде белого твердого вещества (48 мг, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 355,23 [M+1].

**Промежуточное соединение 21**

(2*S*)-1-((7-Метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 21**)



Стадия 1:

Диэтил-1-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**21b**)

**21a** (1,06 г, 5 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в трехгорлую колбу объемом 100 мл и растворяли путем добавления безводного тетрагидрофурана (20 мл); в реакционную смесь

добавляли *трет*-бутил(2-гидроксипропил)карбамат (1,75 г, 10 ммоль, 2,0 эквив.), и после завершения добавления в реакционную смесь добавляли ди-*трет*-бутил азодикарбоксилат (2,07 г, 9 ммоль, 1,8 эквив.), медленно добавляли трифенилфосфин (2,36 г, 9 ммоль, 1,8 эквив.), нагревали до 70°C и подвергали взаимодействию в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл), концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (РЕ (петролейный эфир (ПЭ)):EA (ЭА)=5:1) с получением **21b** в виде белого твердого вещества (2,2 г, выход 99%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 369,19 [M+1].

Стадия 2:

Диэтил-1-(1-аминопропан-2-ил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (**21c**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11d** для получения **21c** в виде белого твердого вещества (1,8 г, выход 99%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 269,19 [M+1].

Стадия 3:

Этил 7-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**21d**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11e** для получения **21d** в виде белого твердого вещества (820 мг, выход 79%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 224,10 [M+1].

Стадия 4:

Этил 5-(4-метоксибензил)-7-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-карбоксилат (**21e**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **2b** для получения **21e** в виде белого твердого вещества (780 мг, выход 54%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.57 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.32 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 344,15 [M+1].

Стадия 5:

(5-(4-Метоксибензил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**21f**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **2c** для получения **21f** в виде белого твердого вещества (510 мг, выход 65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*<sub>6</sub>) δ 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.57 (d, 3H) 1.45 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 307,11 [M+1].

Стадия 6:

*трет*-Бутил-((2*S*)-1-((5-(4-метоксибензил)-7-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**21g**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11h** для получения **21g** в виде белого твердого вещества (380 мг, выход 67%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- *d*<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.163– 4.99 (m, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.57 (d, 3H) 3.23 (q, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.01 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 444,27 [M+1].

Стадия 7:

*трет*-Бутил-((2*S*)-1-((7-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**21h**)

Руководствовались описанным выше похожим способом синтеза **13j** для получения неочищенного **21h** в виде бледно-желтого масла (400 мг, выход 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.74 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.16 – 4.90 (m, 2H), 4.50 – 4.30 (m, 4H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.20 (q, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.99 (d, 3H).

ЖХМС m/z = 457,16 [M+1].

Стадия 8:

*трет*-Бутил-((2*S*)-1-((7-метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**21i**)

Руководствовались описанным выше способом синтеза **13k** для получения **21i** в виде бледно-желтого твердого вещества (250 мг, выход 63%).

ЖХМС m/z = 471,50 [M+1].

Стадия 9:

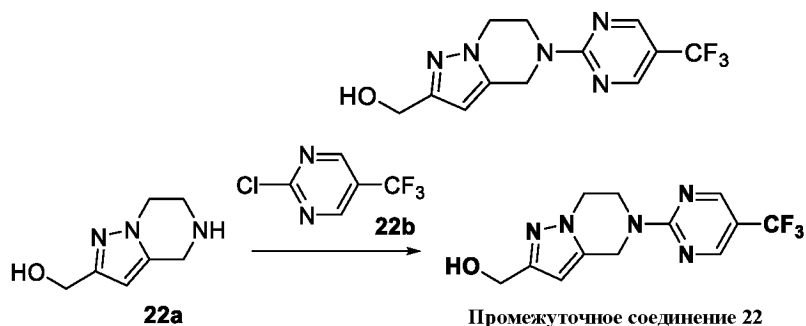
(2*S*)-1-((7-Метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**промежуточное соединение 21**)

Руководствовались похожим способом синтеза **11d** для получения **промежуточного соединения 21** в виде белого твердого вещества (190 мг, выход 99%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 357,16 [M+1].

**Промежуточное соединение 22**

(5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**промежуточное соединение 22**)

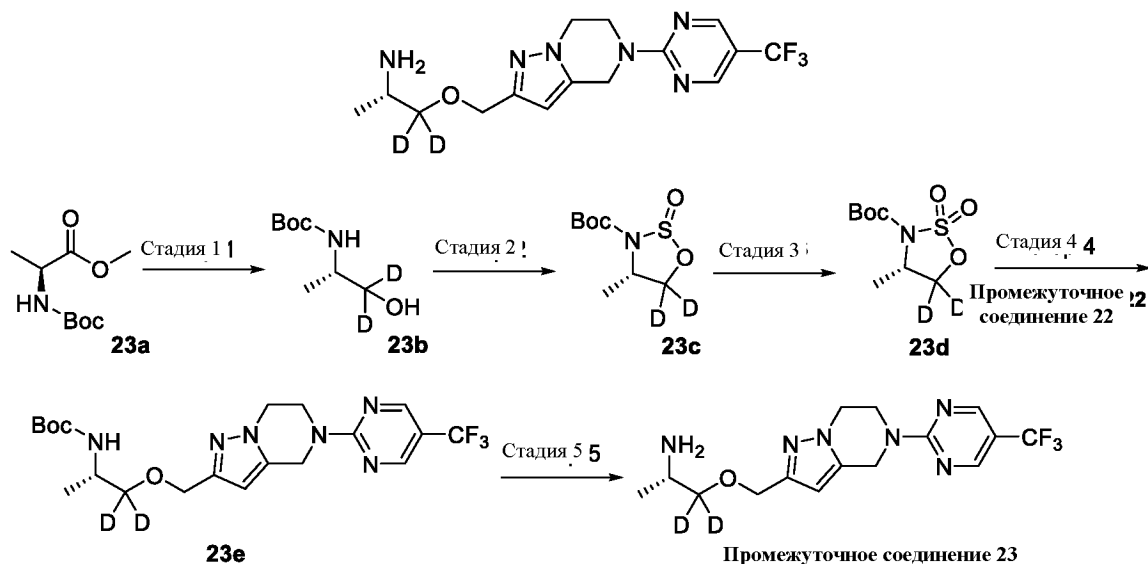


**22a** (1,5 г, 10 ммоль, 1 эквив.) загружали и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и в реакционную смесь добавляли **22b** (1,8 г, 10 ммоль, 1 эквив.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,4 г, 20 ммоль, 2 эквив.) и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 4 ч; реакционную смесь охлаждали и вливали в воду со льдом, твердое вещество осаждали и фильтровали в вакууме, и осадок на фильтре сушили с получением **промежуточного соединения 22** в виде белого твердого вещества (2,9 г, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 300,10[M+1].

### Промежуточное соединение **23**

(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-1,1- $d_2$ -2-амин (**промежуточное соединение 23**)



Стадия 1:

*tert*-Бутил-(*S*)-(1-гидроксипропан-2-ил-1,1- $d_2$ )карбамат (**23b**)

**23a** (2,5 г, 17 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл), и в реакционную смесь порциями в ледяной бане под защитой азота медленно добавляли дейтерированный алюмогидрид лития (880 мг, 21 ммоль, 1,2 эквив.); после завершения добавления реакционную смесь подвергали взаимодействию в течение 1 ч. После завершения реакции декагидрат сульфата натрия добавляли для гашения реакции,



реакционную смесь фильтровали в вакууме, осадок на фильтре промывали этилацетатом и фильтрат концентрировали с получением неочищенного **23b** в виде желтого масла (2,0 г, выход 66%).

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(4*S*)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-5,5-*d*<sub>2</sub>-оксид (**23c**)

Имидазол (2,0 г, 30 ммоль, 6 эквив.) загружали и растворяли в дихлорметане (15 мл), и в реакционную смесь в ледяной бане по каплям добавляли тионилхлорид (650 мкл, 9 ммоль, 1,8 эквив.) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь помещали в ледяную баню, по каплям добавляли раствор соединения **23b** (890 мг, 5 ммоль, 1,0 эквив.) в дихлорметане (10 мл) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли 10% лимонную кислоту для гашения реакции и экстрагировали дихлорметаном; органическую фазу промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного **23c** в виде желтого масла (900 мг, выход 80%).

Стадия 3:

*трет*-Бутил-(*S*)-4-метил-1,2,3-оксатиазолидин-3-карбоксилат-5,5-*d*<sub>2</sub> 2,2-диоксид (**23d**)

Соединение **22c** (1,1 г, 5 ммоль, 1 эквив.) загружали и растворяли в ацетонитриле (10 мл) и воде (5 мл), и затем в реакционную смесь последовательно добавляли перйодат натрия (1,0 г, 5 ммоль, 1 эквив.) и трихлорид рутения (55 мг, 0,25 ммоль, 0,05 эквив.) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и этилацетат (10 мл), и экстрагировали, и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного **23d** в виде коричневого масла (900 мг, выход 75%).

Стадия 4:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)карбамат (**23e**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11h** для получения **23e** в виде белого твердого вещества (480 мг, выход 47%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 459,10 [M+1].

Стадия 5:

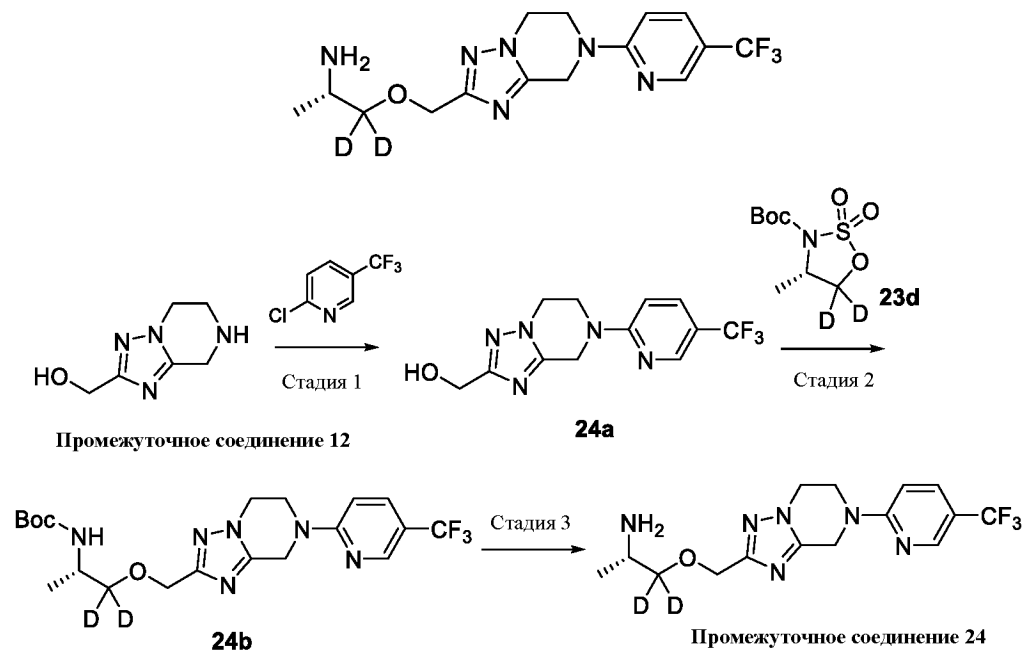
(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-1,1-*d*<sub>2</sub>-2-амин (**промежуточное соединение 23**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11d** для получения **промежуточного соединения 23** в виде белого твердого вещества (190 мг, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 359,10 [M+1].

#### Промежуточное соединение 24

(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-1,1-*d*<sub>2</sub>-2-амин (**промежуточное соединение 24**)



Стадия 1:

(7-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**24a**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 22** для получения **24a** в виде белого твердого вещества (443 мг, выход 86%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 301,22 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(*S*)-1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>карбамат (**24b**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **24b** в виде белого твердого вещества (360 мг, выход 52%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 460,11 [M+1].

Стадия 3:

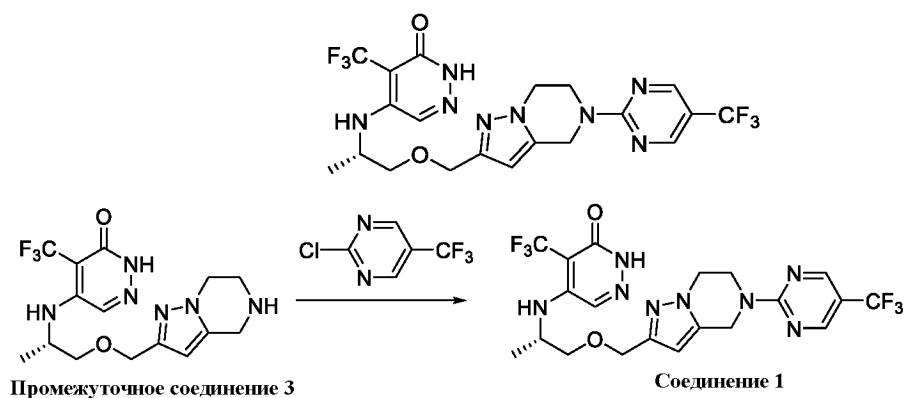
(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-1,1-*d*<sub>2</sub>-2-амин (**промежуточное соединение 24**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11d** для получения **промежуточного соединения 24** в виде белого твердого вещества (260 мг, выход 78%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 360,12 [M+1].

### Пример 1

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 1**)



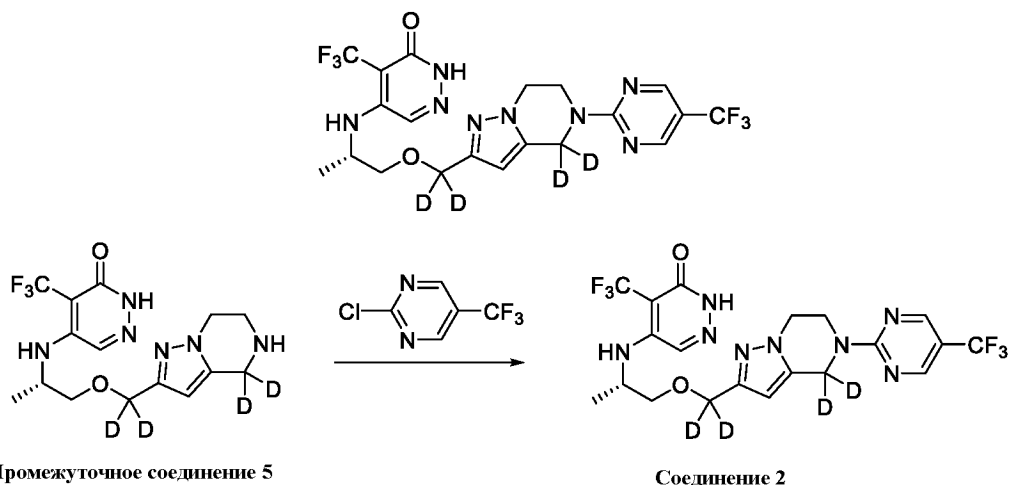
**Промежуточное соединение 3** (48 мг, 0,13 ммоль, 1,0 эквив.) и 2-хлор-5-трифторметилпиримидин (24 мг, 0,13 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4,0 мл). В реакционную смесь добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,086 мл, 0,52 ммоль, 4 эквив.), подвергали взаимодействию при 90°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **соединения 1** в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 59%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z$  = 519,40 [M+1].

### Пример 2

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4-*d*<sub>2</sub>)метокси-*d*<sub>2</sub>)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 2**)



Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 2** в виде белого твердого вещества (500 мг, выход 72%).

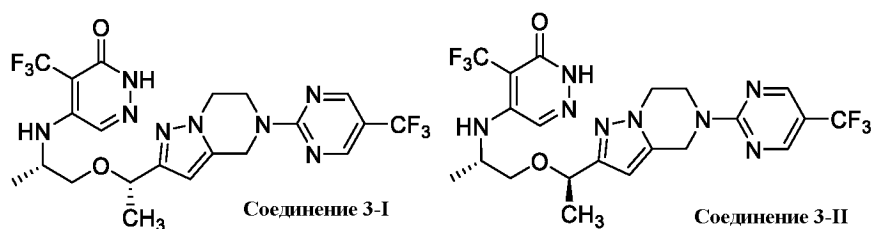
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

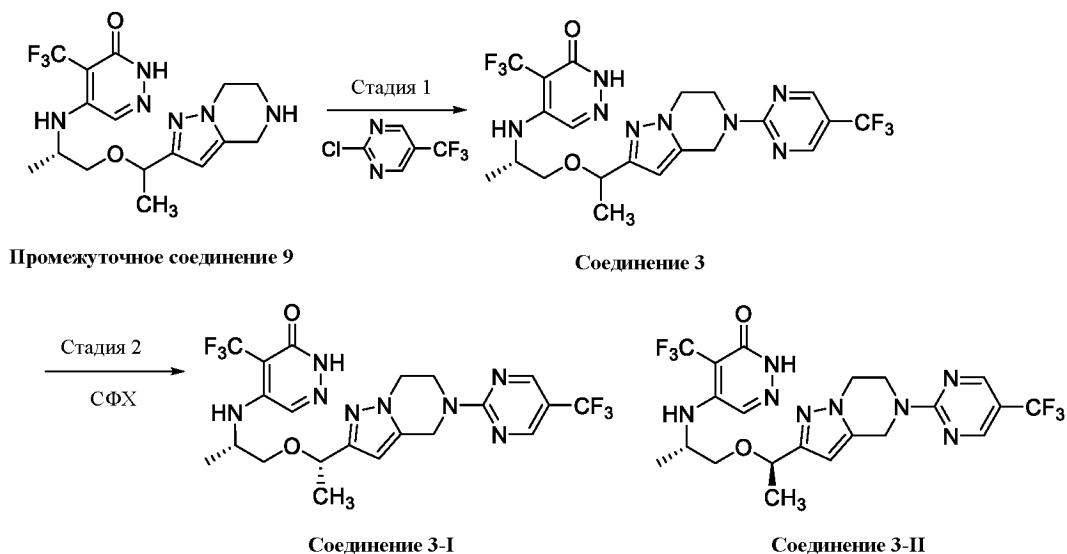
ЖХМС  $m/z = 523,10$  [M+].

### Пример 3

4-(Трифторметил)-5-(((*S*)-1-(((*S*)-1-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)этоксипропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 3-I)

4-(Трифторметил)-5-(((*S*)-1-(((*R*)-1-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)этоксипропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 3-II)





**Промежуточное соединение 9** (100 мг, 0,26 ммоль, 1,0 эквив.) и 2-хлор-5-трифторметилпиримидин (24 мг, 0,26 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5,0 мл). В реакционную смесь добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,18 мл, 1,04 ммоль, 4 эквив.), подвергали взаимодействию при 90°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи С18 обращенно-фазовой хроматографии (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **соединения 3** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 59%).

ЖХМС  $m/z = 532,45 [M+]$ .

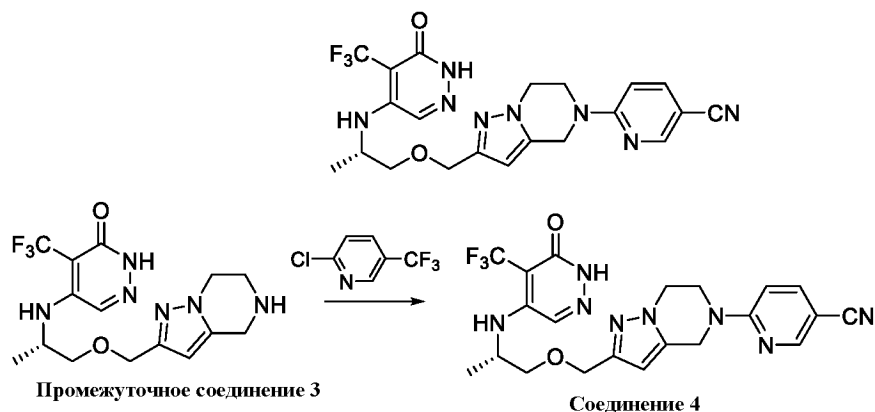
**Соединение 3** (80 мг) разделяли при помощи СФХ (сверхкритической флюидной хроматографии) с получением **соединения 3-I** (38 мг, выход 47,2%, RT (время удерживания)=7,684 мин, 100% ee) и **соединения 3-II** (35 мг, выход 46,5%, RT=12,365 мин, 100% ee). Хиральная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) (AS) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол=90/10; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 215 нм@4,8 нм; исходная/конечная длина волны диодно-матричного детектора: 200-400 нм.

**Соединение 3-I:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

**Соединения 3-II:** <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.39-3.24 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

#### Пример 4

(*S*)-6-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)никотинитрил  
(Соединение 4)



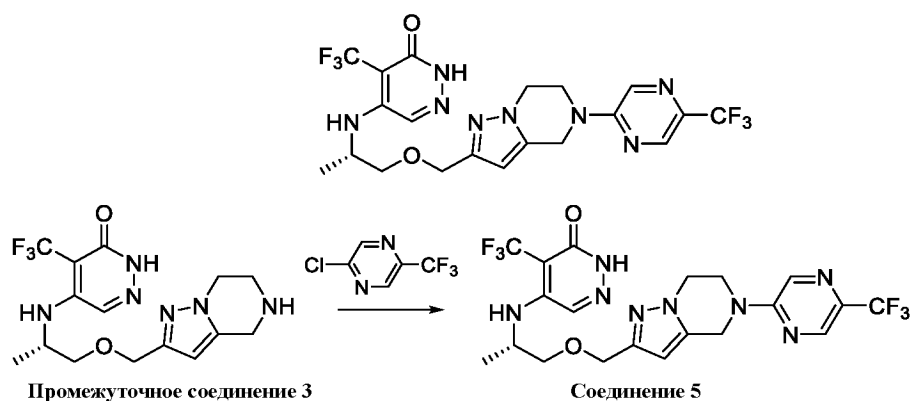
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 4 в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.49 (d, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС *m/z* = 475,45 [M+1].

### Пример 5

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(соединение 5)



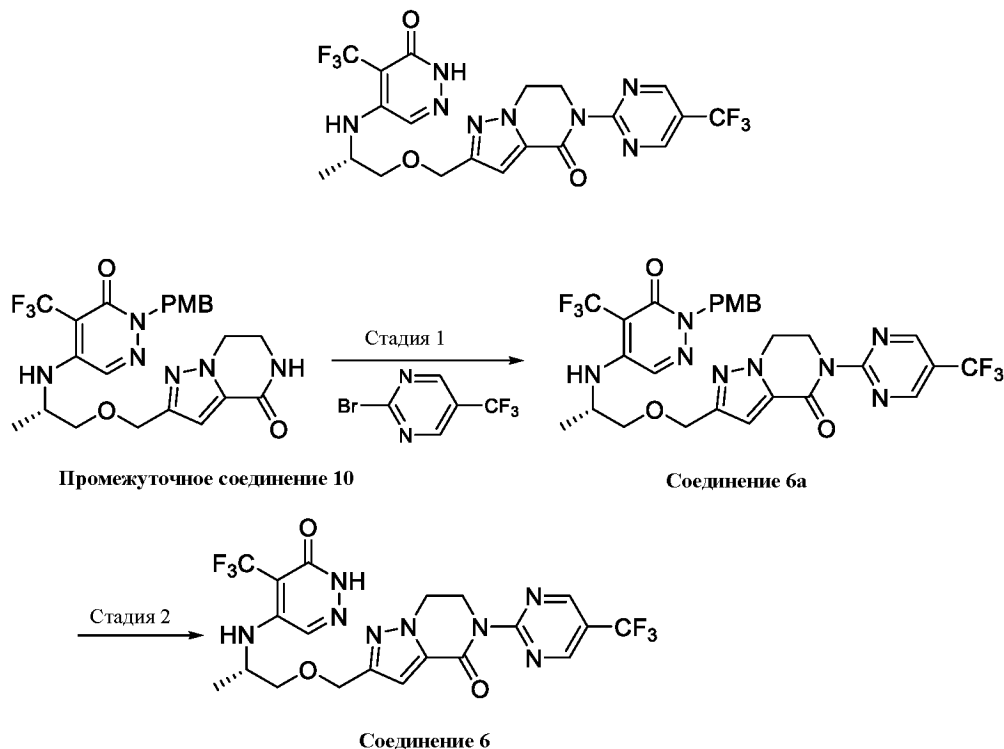
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 5 в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 36%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48 – 4.32 (d, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 519,42$  [M+].

### Пример 6

(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**соединение 6**)



Стадия 1:

(*S*)-2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**соединение 6а**)

**Промежуточное соединение 10** (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в диоксане (5,0 мл); в реакционную смесь последовательно в атмосфере азота добавляли фосфат калия (255 мг, 1,2 ммоль, 3,0 эквив.), 2-бром-5-трифторметилпиримидин (136 мг, 0,6 ммоль, 1,5 эквив.), йодид меди (12 мг, 0,06 ммоль, 0,15 эквив.), *транс*-(1*R*,2*R*)-*N,N'*-диметил-1,2-циклогександиамин (20 мкл, 0,12 ммоль, 0,3 эквив.) и подвергали взаимодействию при 110°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **соединения 6а** в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 7%).

ЖХМС  $m/z = 653,10$  [M+].

Стадия 2:

(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-

ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5*H*)-он (**соединение 6**)

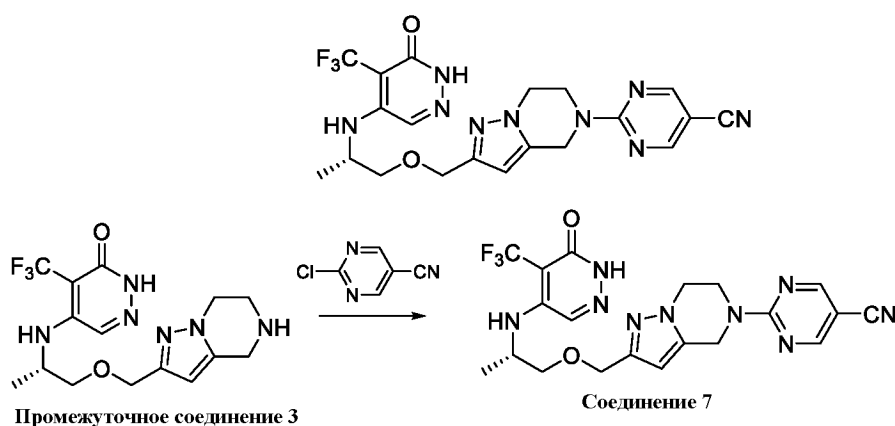
В реакционную колбу объемом 25 мл с отвешенным **соединением ба** (20 мг, 0,03 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) и трифторметансульфовую кислоту (0,2 мл, 0,24 ммоль, 8,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси для гашения реакции добавляли 5 мл воды. Получающийся в результате раствор экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). pH органического слоя доводили до 8-9 при помощи водного раствора карбоната калия. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 4:6) с получением **соединения 6** в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 50%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.46 (s, 1H), 9.28 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 6H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 1.17 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 533,10 [M+1].

### Пример 7

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-5(4*H*)-ил)пиримидин-5-карбонитрил (**соединение 7**)



Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 7** в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 48%).

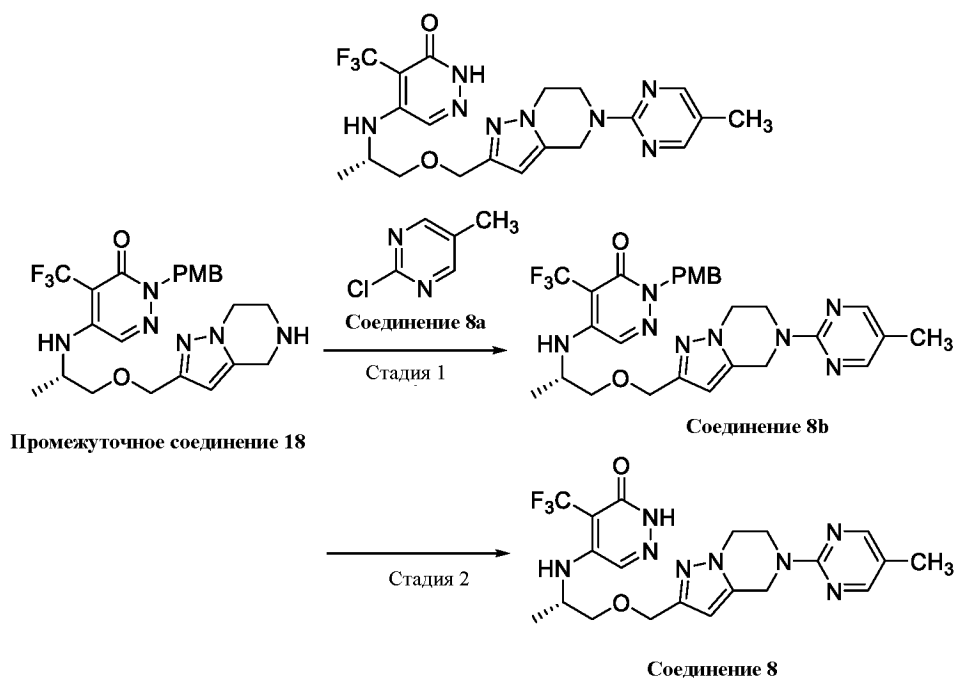
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.49 (d, 2H), 1.16 (d, 3H).

ЖХМС m/z = 476,44 [M+1].

### Пример 8



(*S*)-5-((1-((5-(5-Метилпиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 8**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 8b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения **соединения 8b** в виде желтого твердого вещества (68 мг, выход 29%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 585,6 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(5-Метилпиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 8**)

Руководствовались похожим способом синтеза второй стадия пути получения соединения 6 для получения **соединения 8** в виде белого твердого вещества (21 мг, выход 39%).

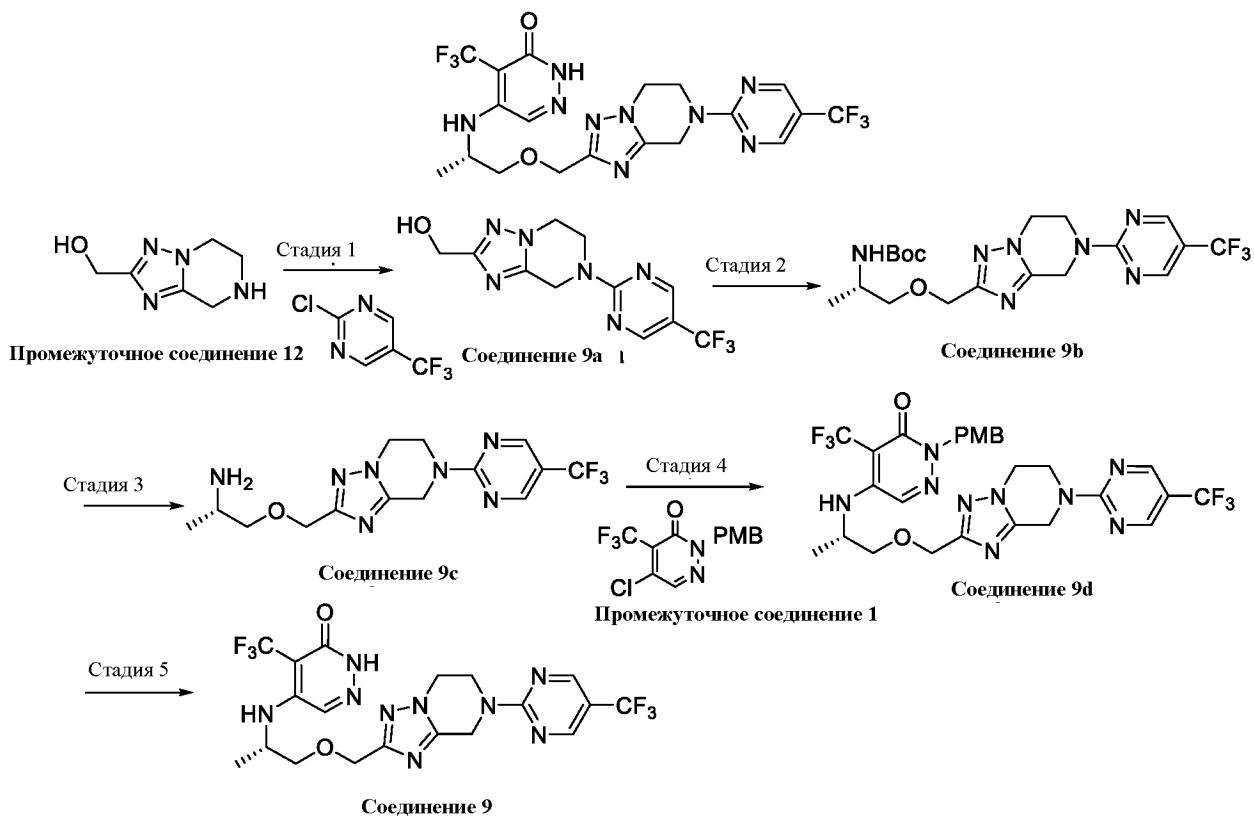
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.55 – 4.32 (m, 2H), 4.20 (dd, 3H), 4.09 (t, 2H), 3.48 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (d, 4H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.43 (s, 3H).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 465,4 [M+1].

**Пример 9**

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 9)



Стадия 1:

(7-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (соединение 9а)

**Промежуточное соединение 12** (186 мг, 1,2 ммоль, 1,0 эквив.) загружали и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4 мл), и реакционную смесь добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин (214 мг, 1,2 ммоль, 1,0 эквив.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 6,0 ммоль, 5,0 эквив.) и подвергали взаимодействию при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали С18 обращенно-фазовой хроматографии (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **соединения 9а** в виде белого твердого вещества (340 мг, выход 94%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.92 – 8.70 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 4H), 4.23 (t, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 301,10 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (соединение 9b)

Руководствовались похожим способом синтеза **11h** для получения **соединения 9b** в виде желтого масла (200 мг, выход 60%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 458,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**Соединение 9c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **11i** для получения **соединения 9c** в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 90%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 358,10 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 9d**)

Руководствовались похожим способом синтеза **3a** для получения **соединения 9d** в виде желтого масла (250 мг, выход 78%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 640,10 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 9**)

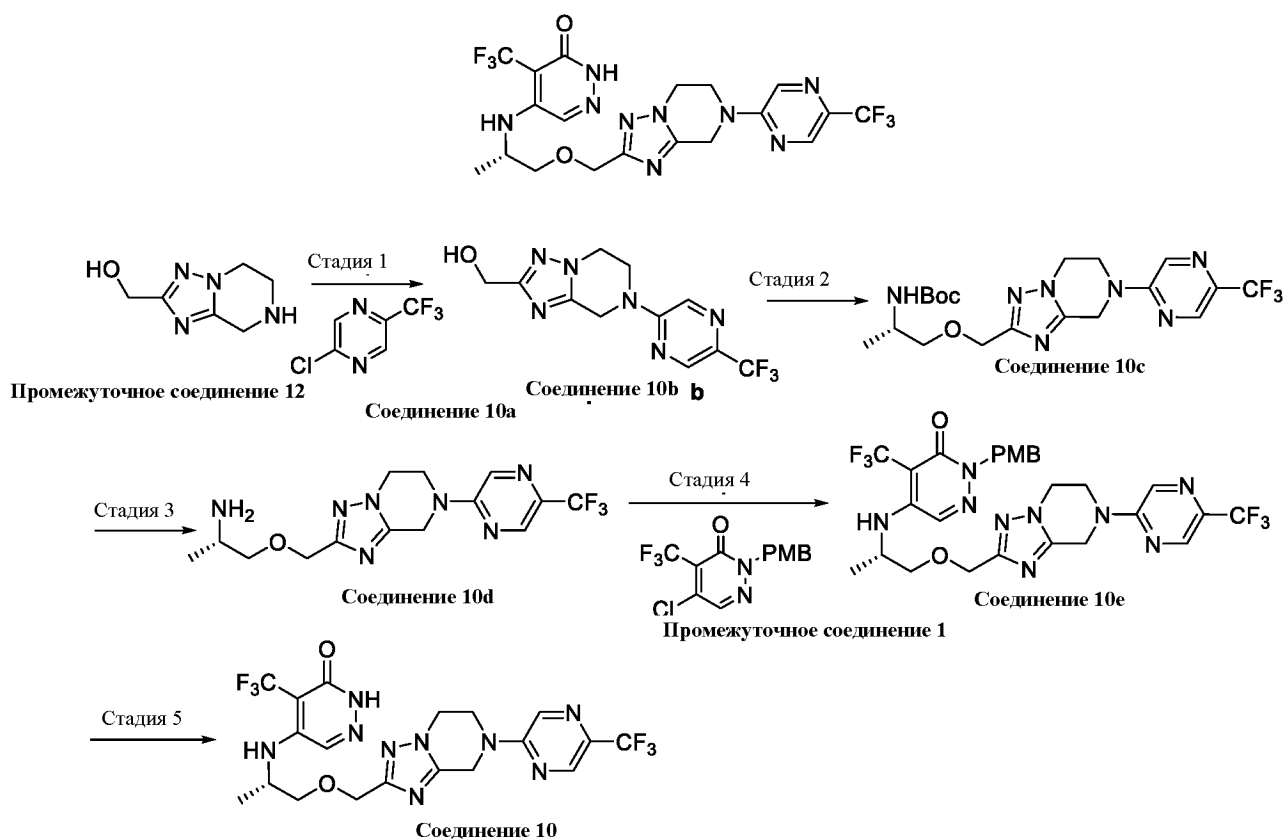
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 9** в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*): δ 11.45 (s, 1H), 8.76 – 8.38 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 1.33 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 520,10 [M+1].

### Пример 10

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 10**)



Стадия 1:

(7-(5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**соединение 10b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **9a** для получения **соединения 10b** в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 90%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 301,10 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((7-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло [1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**соединение 10c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 10c** в виде желтого масла (170 мг, выход 80%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 458,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**соединение 10d**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11i** для получения **соединения 10d** в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 97%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 358,10 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5- $\alpha$ ]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 10e**)

Способ для **3a** руководствовались для синтеза **соединения 10e** в виде желтого масла (180 мг, выход 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*):  $\delta$  8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.84 (d, 2H),  $\delta$  5.77–5.70 (m, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (d, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.80–3.77 (m, 4H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 1.30 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 640,10 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5- $\alpha$ ]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 10**)

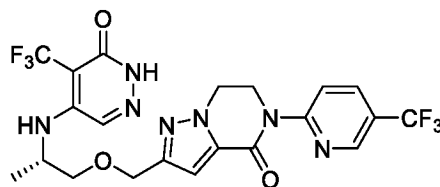
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 10** в виде белого твердого вещества (38 мг, выход 62%).

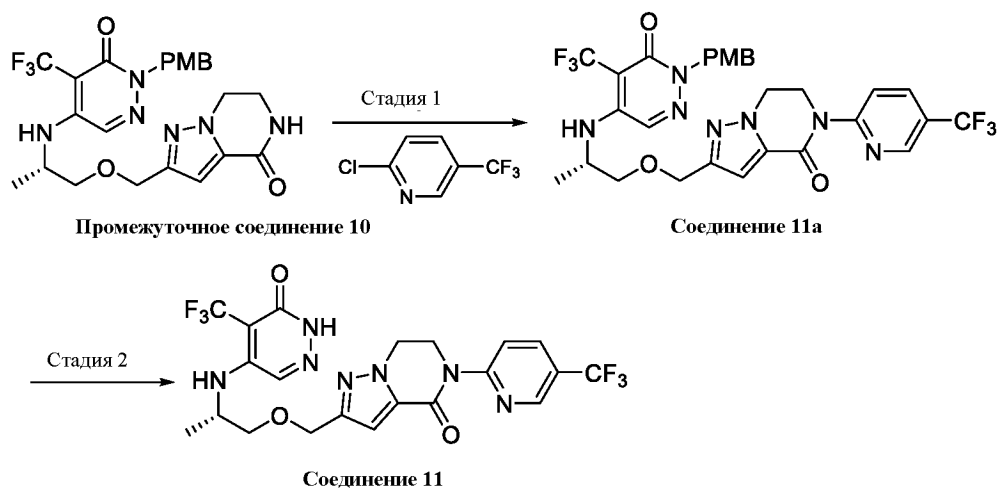
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*):  $\delta$  11.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.99 (d, 2H), 4.76 – 4.56 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.78– 3.62 (m, 2H), 1.33 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 520,10 [M+1].

### Пример 11

(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5- $\alpha$ ]пиразин-4(5*H*)-он (**соединение 11**)





Стадия 1:

(*S*)-2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**соединение 11а**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6а** для получения **соединения 11а** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 50%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 652,10 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**соединение 11**)

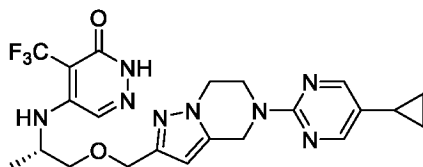
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединение 11** в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 50%).

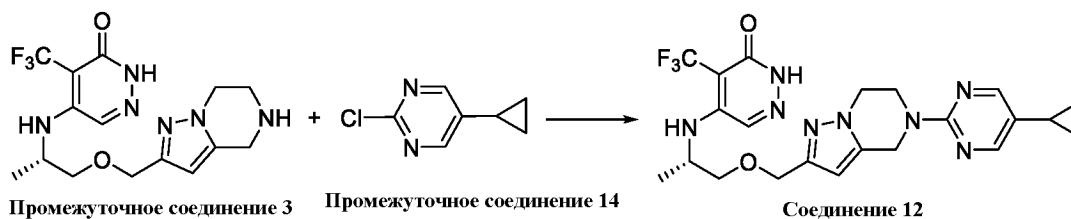
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.89 – 8.87 (m, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 1H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 6H), 4.30 – 4.09 (m, 1H), 3.55 (d 2H), 1.17 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 532,10 [M+1].

### Пример 12

(*S*)-5-((1-((5-(5-Циклопропилпиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 12**)





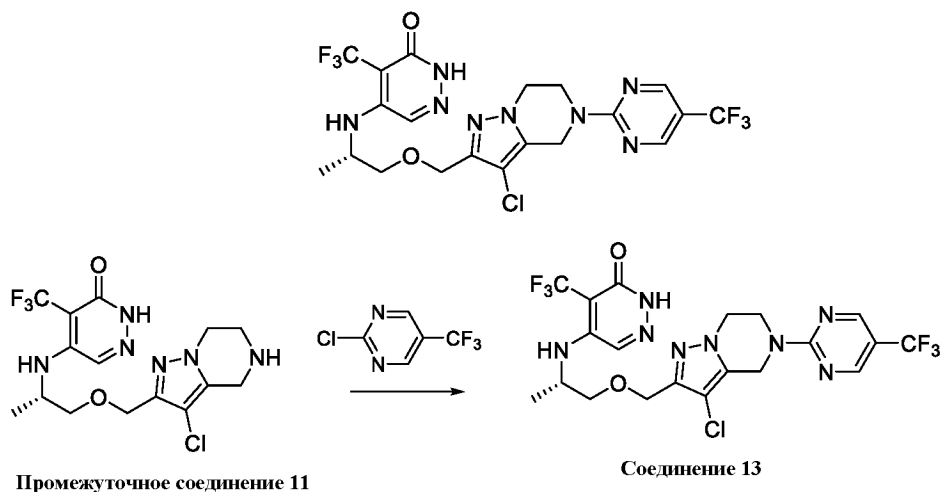
**Промежуточное соединение 3** (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 эквив.) и **промежуточное соединение 14** (23 мг, 0,15 ммоль, 1,1 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 10 мл и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл). В реакционную смесь добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,111 мл, 0,67 ммоль, 5,0 эквив.) и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил=2:3) с получением **соединения 12** в виде белого твердого вещества (29 мг, выход 44%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.43 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H), 0.62 – 0.55 (m, 2H).

ЖХМС *m/z* = 491,49 [M+].

### Пример 13

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 13**)



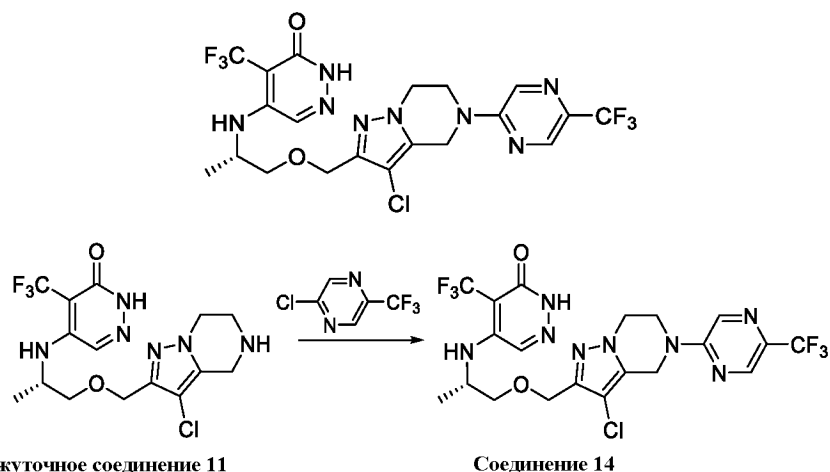
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения **соединения 13** в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 29%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.44 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС *m/z* = 552,12 [M+].

**Пример 14**

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 14**)



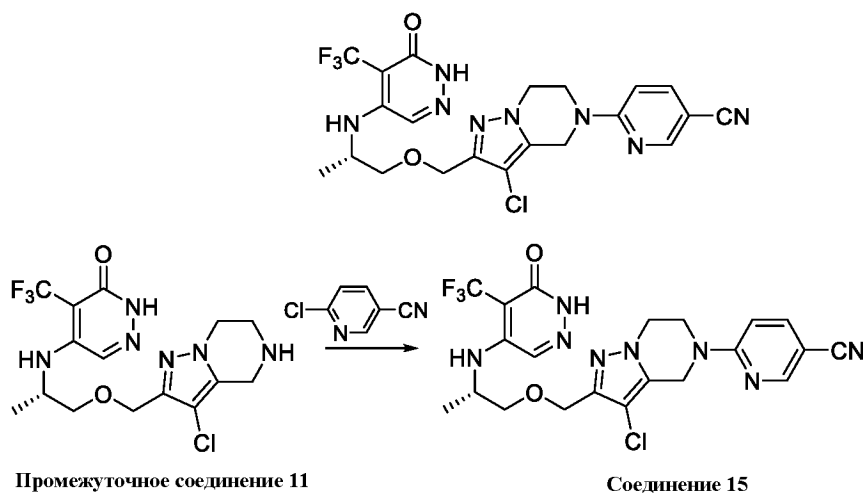
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 14** в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 21,73%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.45 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС *m/z* = 552,12 [M+].

**Пример 15**

(*S*)-6-(3-Хлор-2-((2-((6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)никотинитрил (**соединение 15**)



Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 15** в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 35%).

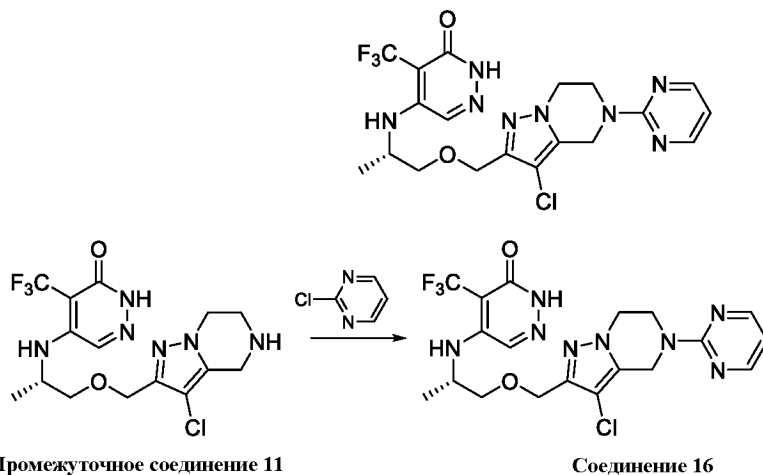


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 508,13$  [M+1].

### Пример 16

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 16)



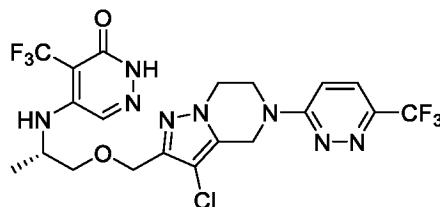
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 16 в виде белого твердого вещества (12 мг, выход 25%).

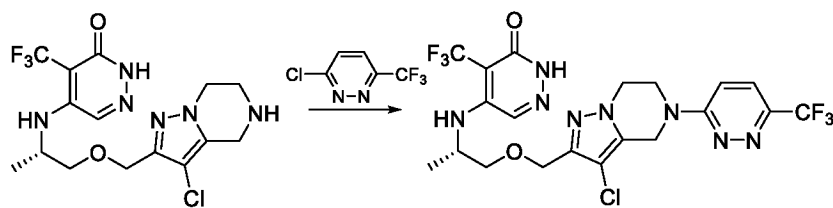
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 484,13$  [M+1].

### Пример 17

(*S*)-5-((1-((3-Хлор-5-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 17)





Промежуточное соединение 11

Соединение 17

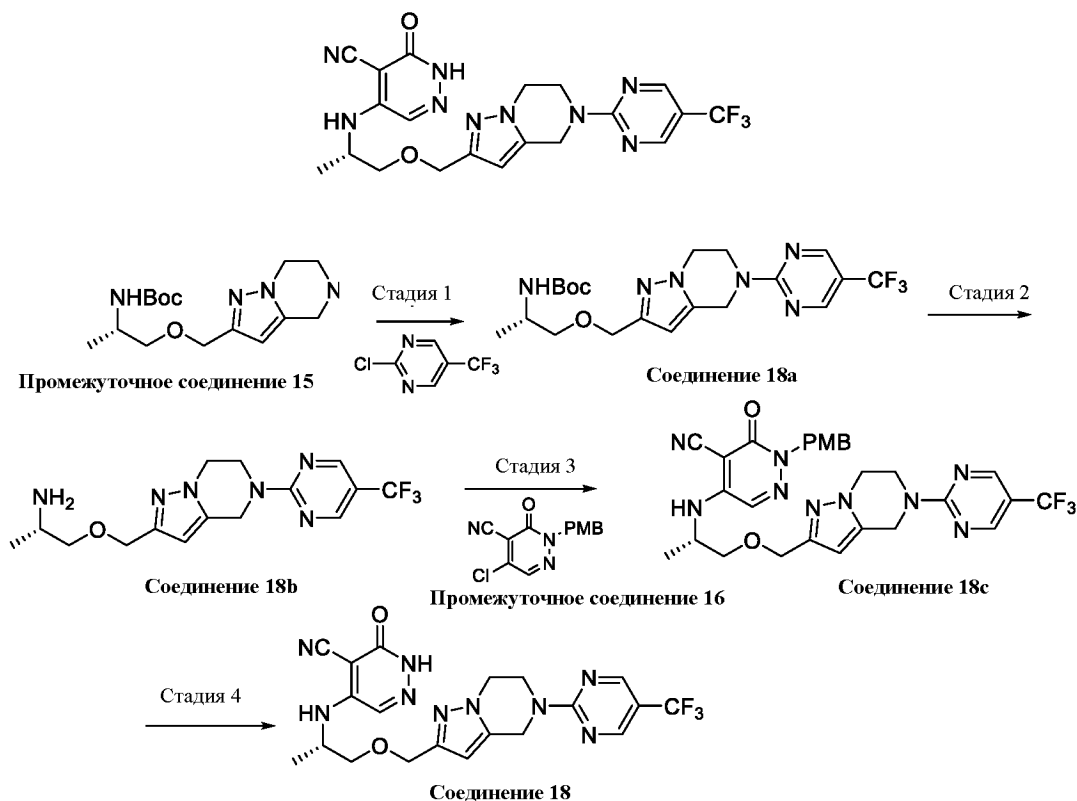
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 17** в виде белого твердого вещества (16 мг, выход 29%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 552,12$  [M+].

### Пример 18

(*S*)-3-Оксо-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил (**соединение 18**)



Стадия 1:

*tert*-Бутил-(*S*)-1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**соединение 18a**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **9a** для получения

**соединение 18a** в виде белого твердого вещества (200 мг, выход 90%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 458,10 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**соединение 18b**)

Руководствовались похожим способом синтеза **11i** для получения **соединения 18b** в виде белого твердого вещества (100 мг, выход 90%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 358,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-3-оксо-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил (**соединение 18c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **3a** для получения **соединения 18c** в виде желтого масла (20 мг, выход 55%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 596,10 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-3-Оксо-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2,3-дигидропиридазин-4-карбонитрил (**соединение 18**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 18** в виде белого твердого вещества (8,0 мг, выход 50%).

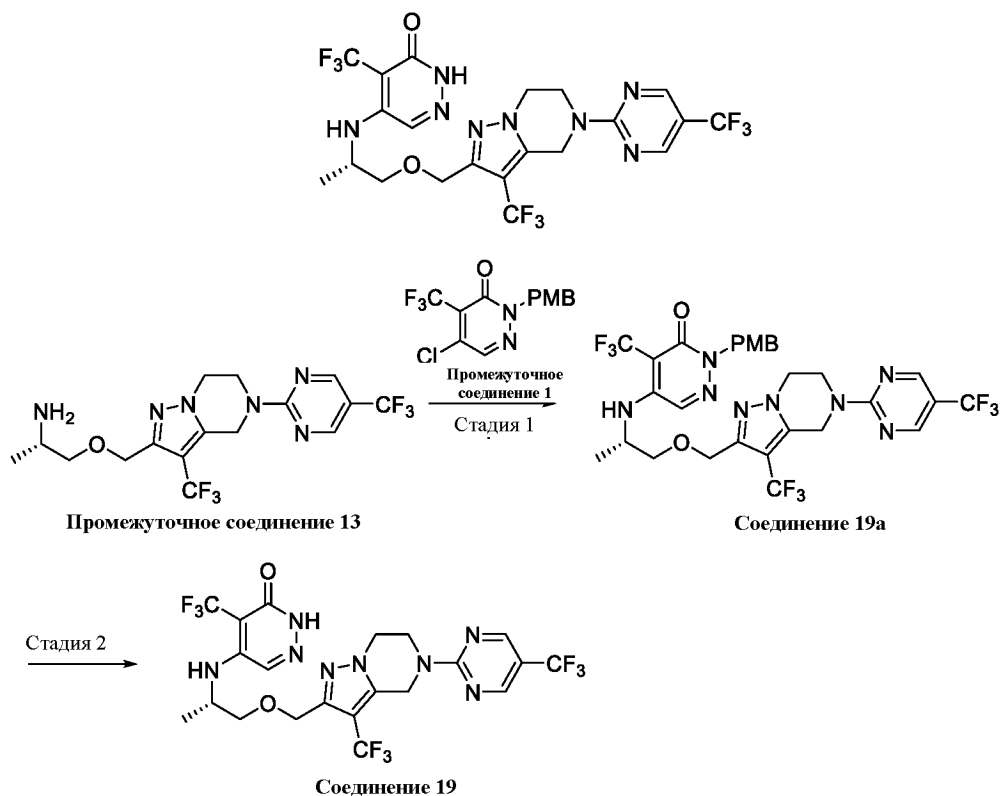
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.91 – 8.74 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.49 (d, 2H), 1.17 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -57.26 (3F), -59.38 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 476,10 [M+1].

### Пример 19

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((3-(трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 19**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((3-(трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**19а**)

**Промежуточное соединение 13** (161,8 мг, 0,38 ммоль, 1,0 эквив.) и **промежуточное соединение 1** (145 мг, 0,46 ммоль, 1,2 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в ацетонитриле (10 мл). В реакционную смесь добавляли триэтиламин (0,26 мл, 1,9 ммоль, 5 эквив.), подвергали взаимодействию при 90°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением **соединения 19а** в виде бледно-желтого твердого вещества (130 мг, выход 48%).

ЖХМС  $m/z = 706,21$  [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((3-(трифторметил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 19**)

В реакционную колбу объемом 10 мл с отвешенным соединением **19а** (130 мг, 0,18 ммоль, 1,0 эквив.) последовательно добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и

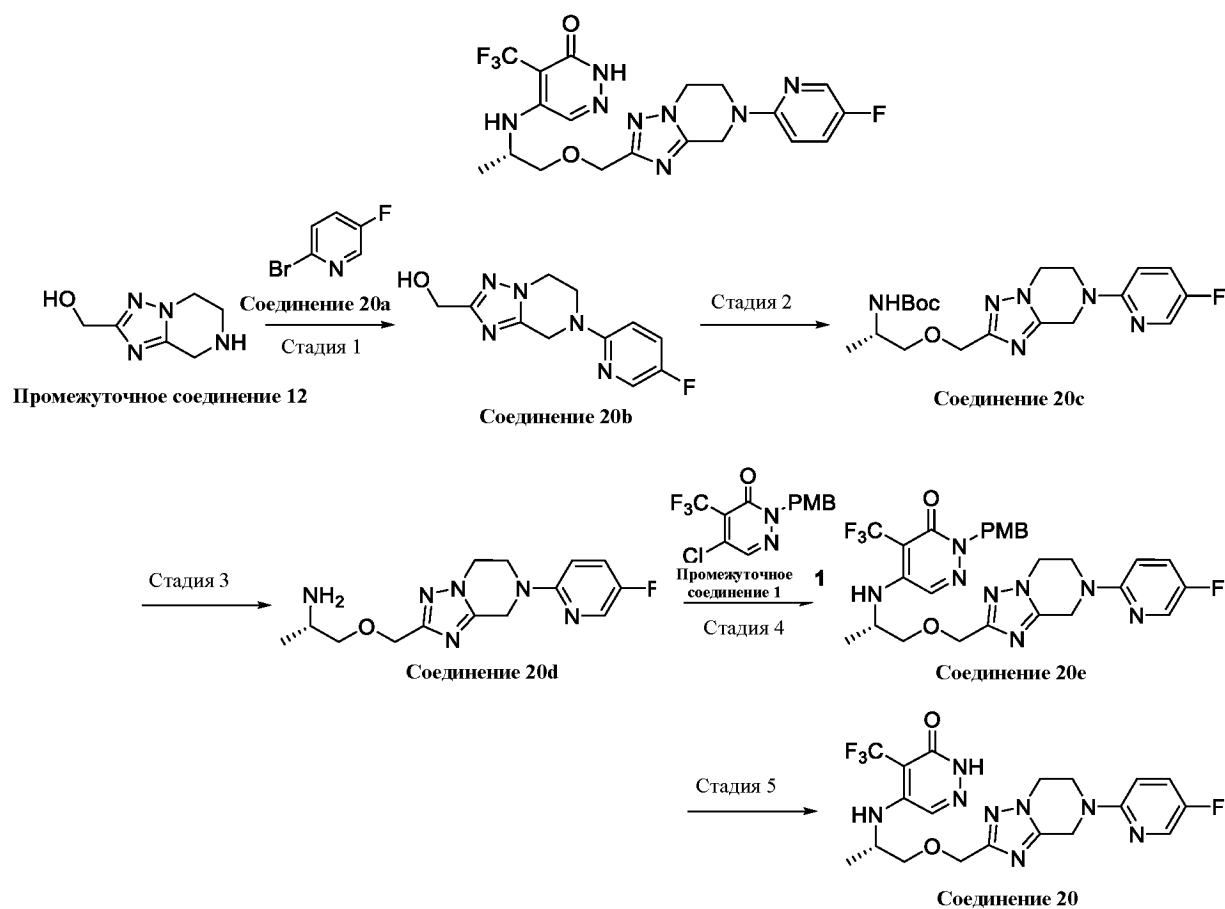
трифторметансульфовую кислоту (0,1 мл, 0,72 ммоль, 4,0 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции получающийся в результате раствор гасили насыщенным карбонатом калия, доводили до pH 8-9 и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, и остаток очищали при помощи ЖХСД (вода/ацетонитрил = 1:1) с получением **соединения 19** в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 56%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.85 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.16 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 1.14 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 586,15 [M+1].

### Пример 20

(*S*)-5-((1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 20**)



Стадия 1:

(7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**соединение 20b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **9a** для получения **соединения 20b** в виде белого твердого вещества (125 мг, выход 62%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 250,10 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(*S*)-1-((7-(5-фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**соединение 20c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 20c** в виде желтого масла (100 мг, выход 52%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 407,21 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**соединение 20d**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11i** для получения неочищенного **соединения 20d** в виде белого твердого вещества (87 мг), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 307,21 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-5-((1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 20e**)

Руководствовались похожим способом для **3a** для получения **соединения 20e** в виде желтого масла (75 мг, выход 48%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 589,22 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-5-((1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 20**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 20** в виде белого твердого вещества (42 мг, выход 62%).

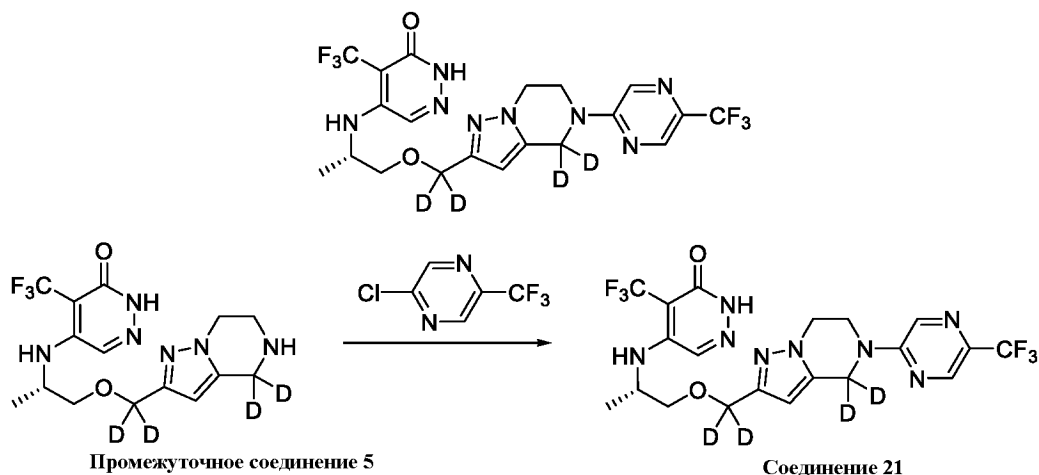
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 3H), 4.08 (t, 2H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.45 (3F), -141.97 (F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 469,22 [M+1].

### Пример 21

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-4,4- $d_2$ )метокси- $d_2$ )пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 21)



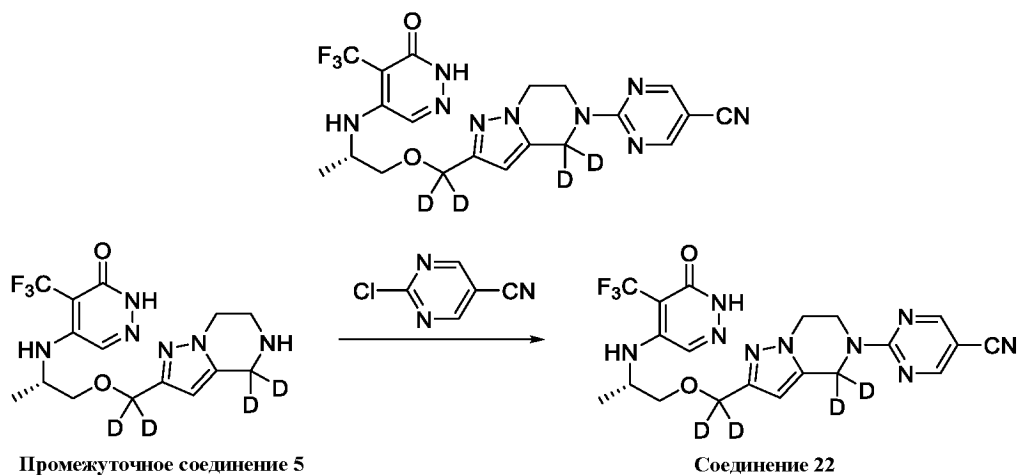
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 21 в виде белого твердого вещества (37 мг, выход 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.44 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.42 – 6.21 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.38 – 3.94 (m, 5H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 523,10 [M+1].

### Пример 22

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил- $d_2$ )-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил-4,4- $d_2$ )пиримидин-5-карбонитрил (соединение 22)



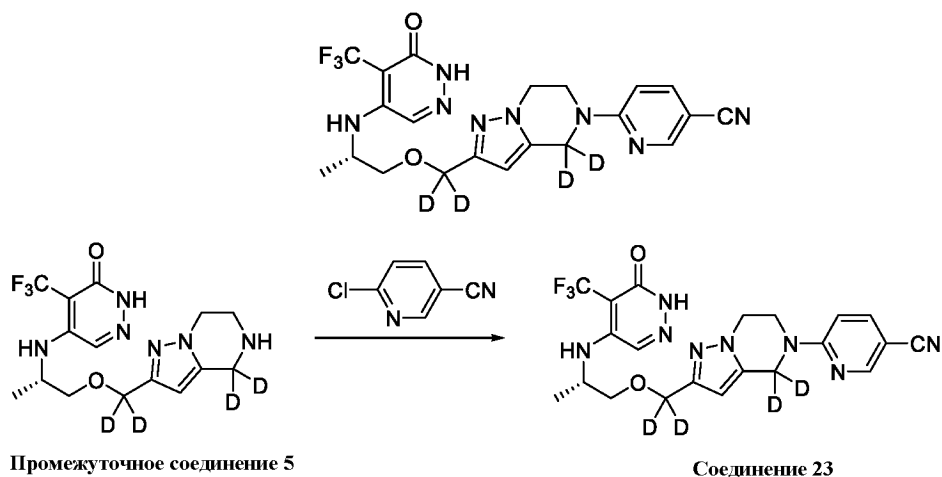
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 22 в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.44 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.28 – 6.25 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.34 – 4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 480,10 [M+1].

### Пример 23

(*S*)-6-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил- $d_2$ )-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил-4,4- $d_2$ )никотинонитрил (соединение 23)



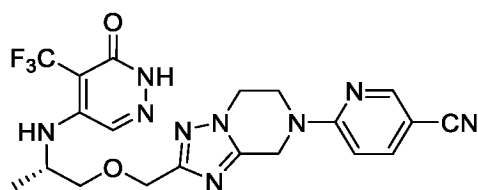
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 23 в виде белого твердого вещества (24 мг, выход 48%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  12.41 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.25 – 6.29 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 5H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

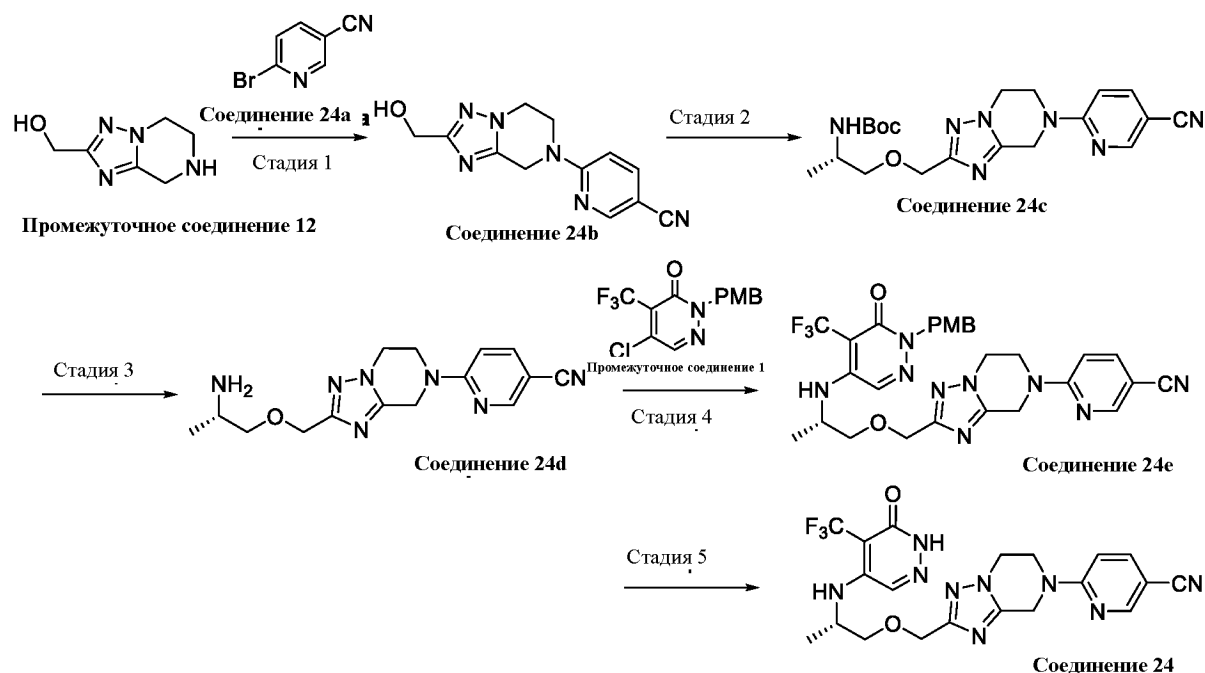
ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 478,10 [M+1].

### Пример 24

(*S*)-6-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)никотинонитрил (соединение 24)







Стадия 1:

6-(2-(Гидроксиметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)никотинитрил (**соединение 24b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **9a** для получения **соединения 24b** в виде белого твердого вещества (130 мг, выход 42%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.59 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.26 (dd, 2H), 4.21 (dd, 2H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 257,11 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(*S*)-(1-((7-(5-цианопиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**соединение 24c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 24c** в виде желтого масла (210 мг, выход 75%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 414,21 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**соединение 24d**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11i** для получения **соединения 24d** в виде белого твердого вещества (150 мг, выход 90%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 314,21 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-5-((1-((7-(5-Фторпиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 24e**)

Руководствовались способом для **3a** для синтеза **соединения 24e** в виде желтого масла (130 мг, выход 42%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 596,23 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-6-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)никотинонитрил (**соединение 24**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 24** в виде белого твердого вещества (42 мг, выход 62%).

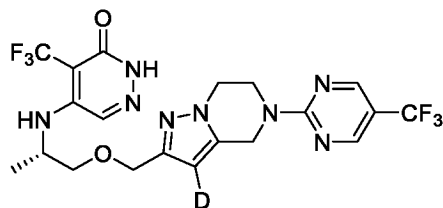
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.28 – 4.10 (m, 5H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

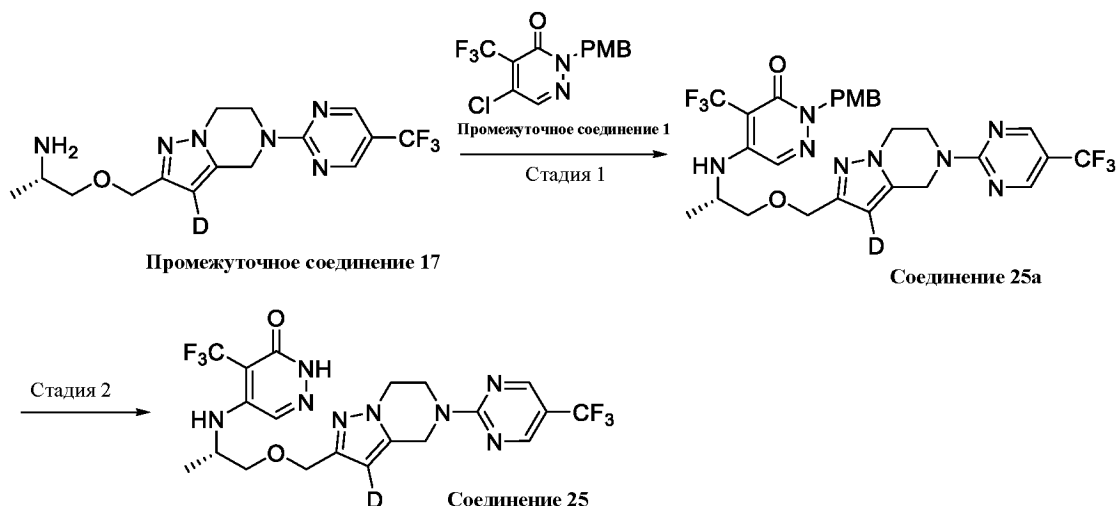
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.48 (3F).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 476,17 [M+1].

### Пример 25

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-*d*)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 25**)





Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-3-*d*)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 25a**)

Руководствовались способом синтеза **19a** для получения **соединения 25a** в виде бледно-желтого твердого вещества (32 мг, выход 24%).

ЖХМС  $m/z = 639,22$  [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил-*d*)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 25**)

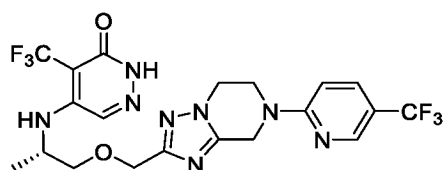
Руководствовались похожим способом синтеза соединения **19** для получения **соединения 25** в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 72%).

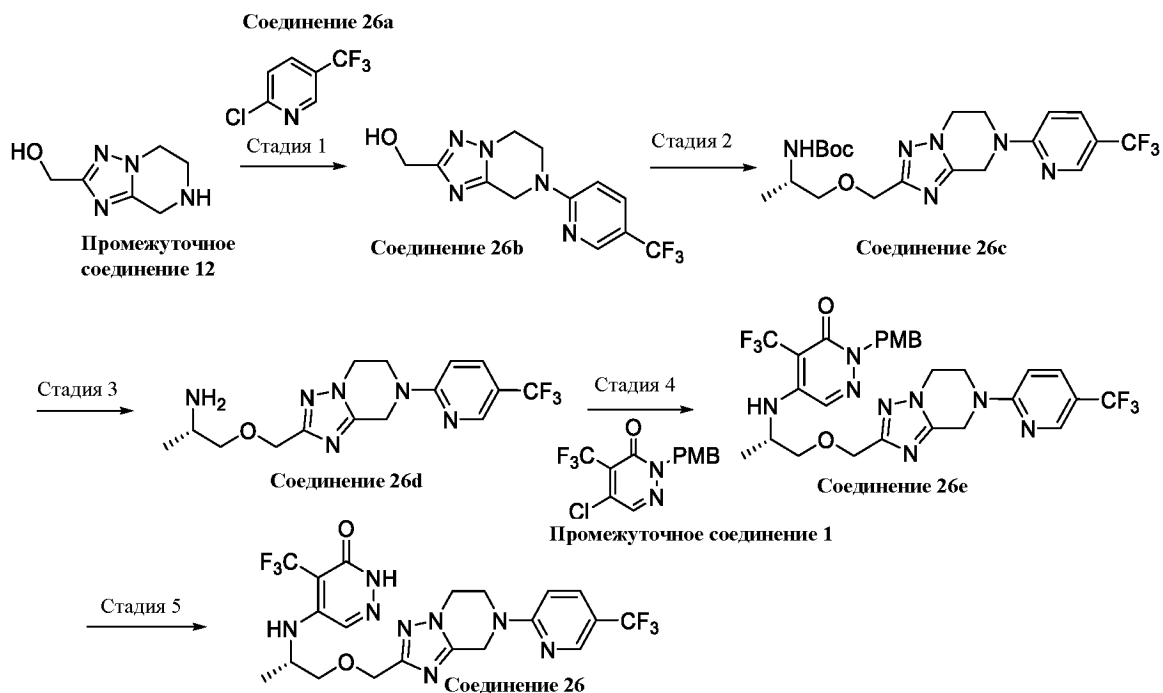
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 1.15 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 519,42$  [M+1].

### Пример 26

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)он (**соединение 26**)





Стадия 1:

(7-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанол (**соединение 26b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **9a** для получения **соединения 26b** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 75%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 300,10 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**соединение 26с**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 26с** в виде желтого масла (40 мг, выход 32%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 457,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**соединение 26d**)

Руководствовались похожим способом синтеза промежуточного соединения **11i** для получения **соединения 26d** в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 96%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 357,10 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-

ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 26е**)

Руководствовались способом для **3а** для синтеза **соединения 26е** в виде желтого масла (40 мг, выход 76%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 639,10 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 26**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 26** в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 62%).

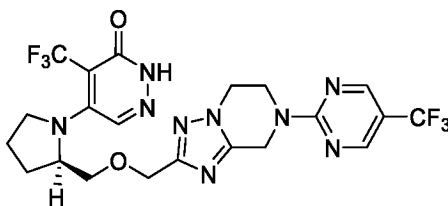
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.38 – 6.23 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 4H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

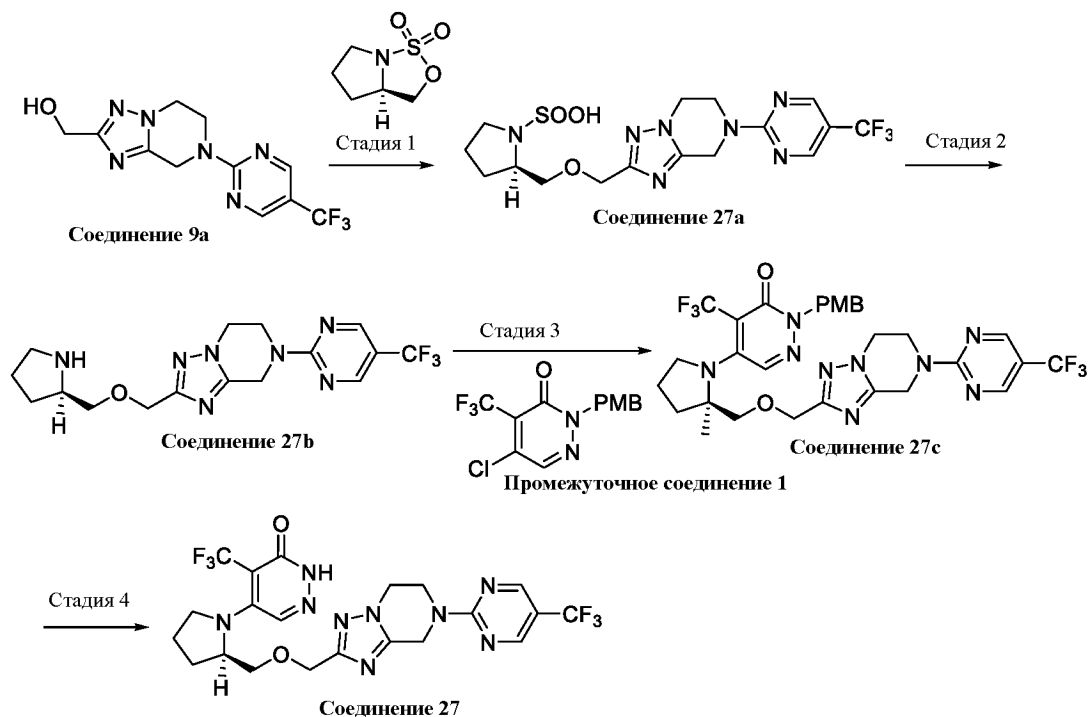
$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -55.46 (3F), -59.48 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 519,10 [M+1].

### Пример 27

(*R*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 27**)





Стадия 1:

(2*R*)-2-(((7-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-сульфиновая кислота (соединение 27а)

**Соединение 9а** (300 мг, 1,0 ммоль, 1,0 эквив.) добавляли в реакционную колбу объемом 50 мл и растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (3 мл). В атмосфере азота порциями при 0°C добавляли гидрид натрия (60 мг, 1,5 ммоль, 1,5 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение еще 20 мин. К реакционной системе при поддержании температуры на уровне 0°C медленно по каплям добавляли раствор (*R*)-1,1-диоксид-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]оксатриазола (326 мг, 2 ммоль, 2,0 эквив.) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. После завершения реакции pH реакционной системы доводили до 3, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×120 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 40:1) с получением **соединения 27а** в виде желтого масла (200 мг, выход 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 1.77 – 1.51 (m,

4H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 464,22 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-2-((Пирролидин-2-илметокси)метил)-7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин (**соединение 27b**)

**Соединение 27a** (200 мг, 0,4 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (3 мл) в реакционной колбе объемом 50 мл и к реакционной системе добавляли йодтриметилсилан (140 мкл, 1,0 ммоль, 2,5 эквив.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение еще 40 мин до завершения реакции, охлаждали до комнатной температуры, промывали безводным раствором сульфита натрия и экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Органическую фазу концентрировали с получением неочищенного **соединения 27b** в виде желтого масла (150 мг, выход 99%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 384,10[M+1].

Стадия 3:

(*R*)-2-(4-Метоксибензил)-5-(2-метил-2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 27c**)

Руководствовались способом для **промежуточного соединения 3a** для синтеза **соединения 27c** в виде желтого масла (40 мг, выход 76%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 666,20 [M+1].

Стадия 4

(*R*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 27**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 27** в виде белого твердого вещества (68 мг, выход 52%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.66 (d, 2H).

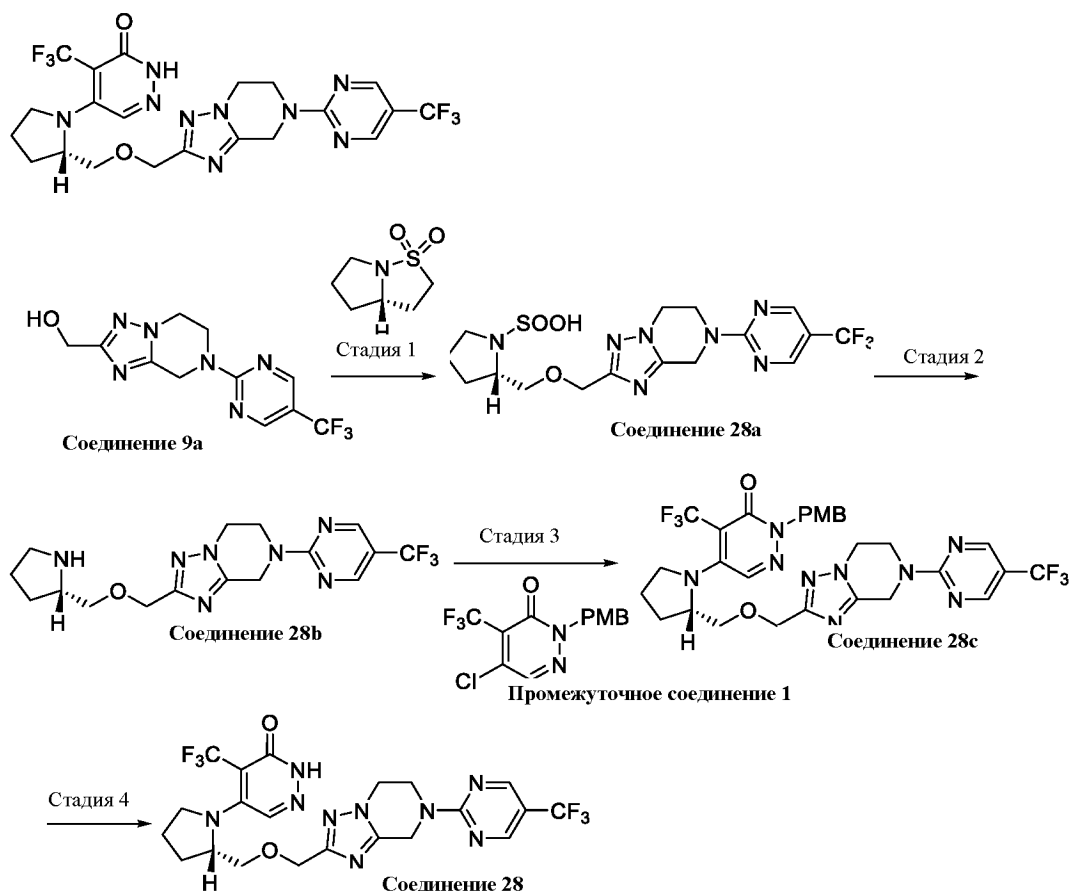
<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -53.83 (3F), -59.42 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 546,20 [M+1].

### Пример 28

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-

тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (соединение 28)



Стадия 1:

(2*S*)-2-(((7-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-сульфиновая кислота (соединение 28a)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 27a для получения соединения 28a в виде желтого масла (400 мг, выход 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.41–4.38 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 3.64–3.61 (m, 1H), 3.46–3.42 (m, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.02–2.81 (m, 2H), 1.78–1.51 (m, 4H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 464,22 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-((Пирролидин-2-илметокси)метил)-7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин (соединение 28b)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 27b для получения соединения 28b в виде желтого масла (300 мг, выход 98%), и неочищенный продукт



использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 384,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-(2-метил-2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 28с**)

Руководствовались похожим способом синтеза **3а** для получения **соединения 28с** в виде желтого масла (500 мг, выход 76%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 666,20 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (**соединение 28**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 28** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 56%).

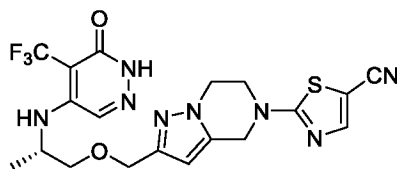
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.36 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.66 (d, 2H).

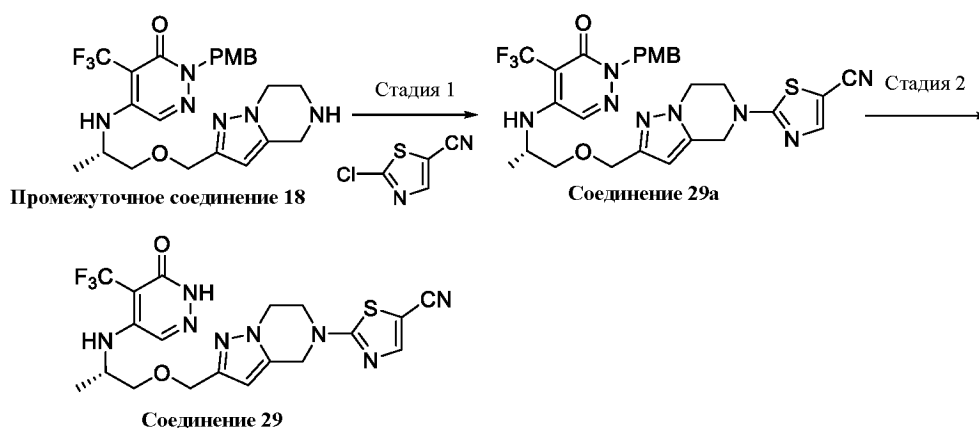
$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -53.83 (3F), -59.42 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 546,20 [M+1].

### Пример 29

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)тиазол-5-карбонитрил (**Соединение 29**)





Стадия 1:

(*S*)-2-(2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)тиазол-5-карбонитрил (**Соединение 29а**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 29а** в виде желтого твердого вещества (480 мг, выход 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.27 – 4.01 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 601,20 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)-метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)тиазол-5-карбонитрил (**Соединение 29**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 29** в виде белого твердого вещества (98 мг, выход 56%).

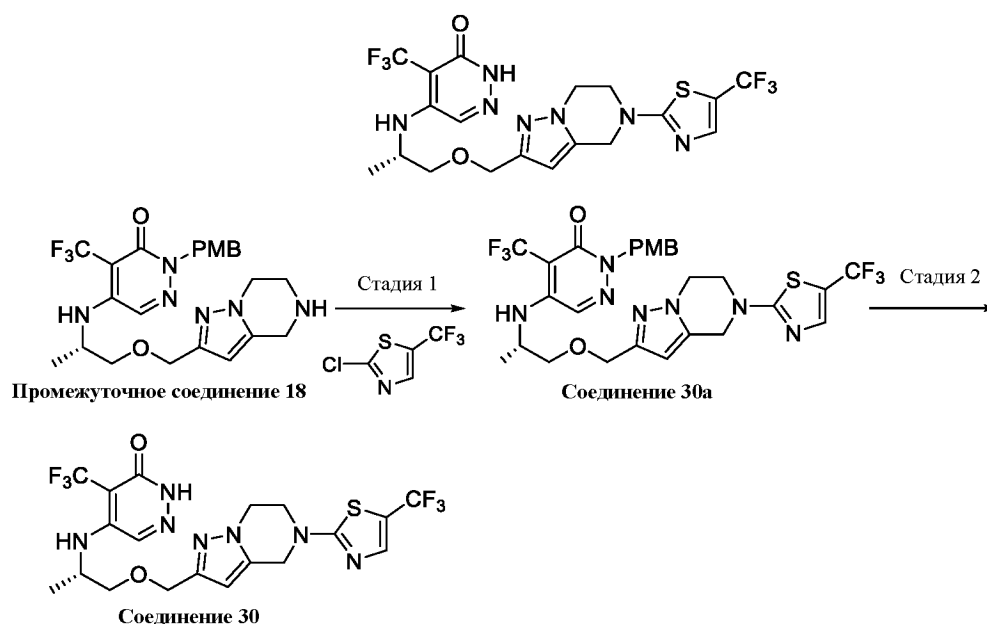
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.30 – 6.27 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.30 – 4.01 (m, 5H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.43 (3F).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 481,20 [M+1].

### Пример 30

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 30**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 30a**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 30a** в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход 78%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 3H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 644,20 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло-[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 30**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 30** в виде белого твердого вещества (38 мг, выход 52%).

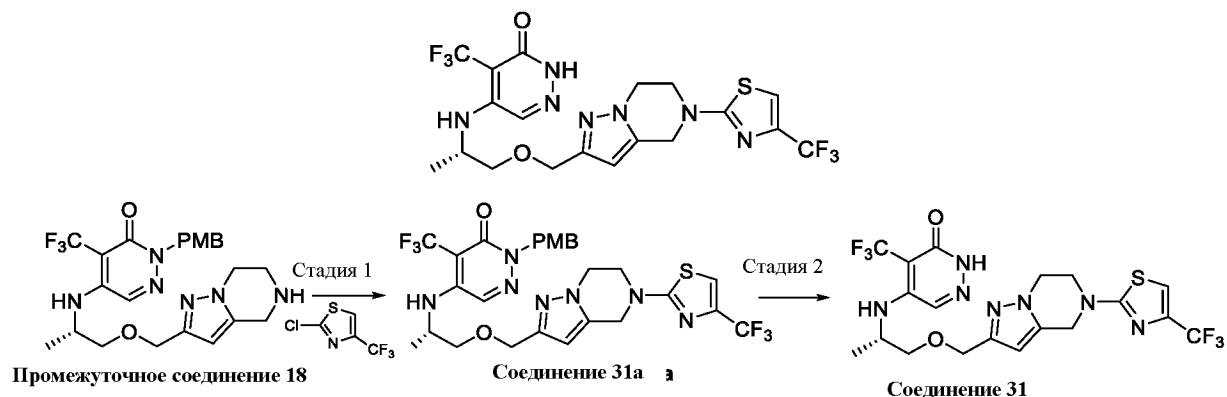
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.31 – 6.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 4.06 – 4.04 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -52.92 (3F), -55.43 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 524,20 [M+1].

**Пример 31**

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 31)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((5-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 31а)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 1 для получения соединения 31а в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход 88%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.47 – 6.27 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 644,20 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 31)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 6 для получения соединения 31 в виде белого твердого вещества (58 мг, выход 48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.32 – 4.10 (m, 3H), 4.01 – 3.97 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 1.16 (s, 2H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.44 (3F), -63.65 (3F).

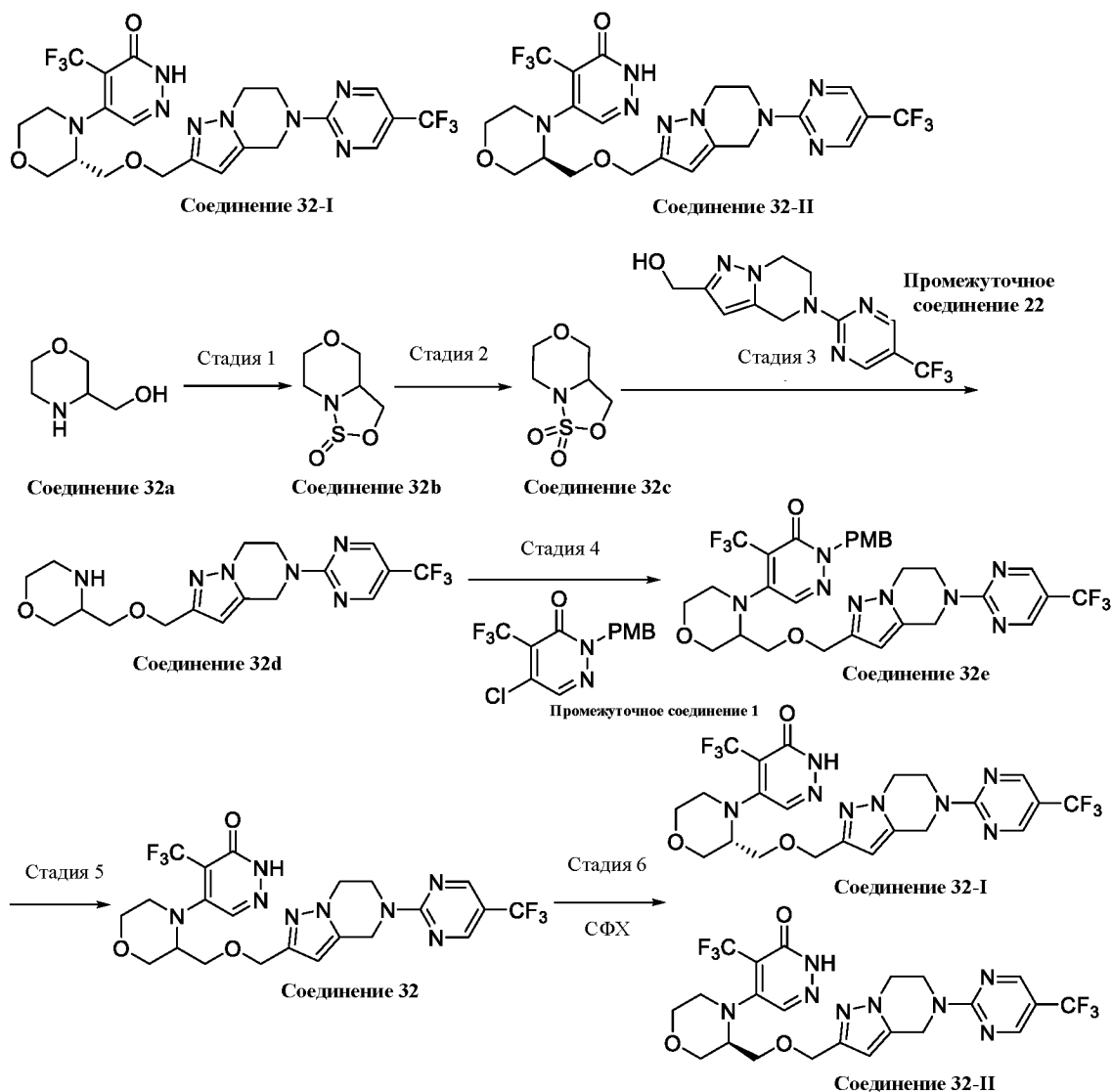
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 524,20 [M+1].

**Пример 32**

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-

тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 32-I)

(*R*)-4-(Трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 32-II)



Стадия 1:

Тетрагидро-3*H*-[1,2,3]оксатиазоло[4,3-*c*][1,4]оксазин 1-оксид (Соединение 32b)

Соединение 32a (2,0 г, 17,1 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в безводном дихлорметане (25 мл) в реакционной колбе объемом 50 мл, и в реакционную систему последовательно при 0°C добавляли имидазол (3,4 г, 50 ммоль, 3,0 эквив.) и триэтиламин (5,8 мл, 42 ммоль, 2,5 эквив.). Затем в реакционную систему по каплям медленно добавляли тионилхлорид (1,5 мл, 20 ммоль, 1,2 эквив.); после завершения добавления реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции ее

гасили насыщенным хлоридом аммония, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×60), и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного **соединения 32b** в виде желтого масла (2,0 г, выход 72%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 164,20 [M+1].

Стадия 2:

Тетрагидро-3*H*-[1,2,3]оксатиазоло[4,3-*c*][1,4]оксазин 1,1-диоксид (**Соединение 32c**)

Периодат натрия (215 мг, 1 ммоль, 1,0 эквив.) и трихлорид рутения (11 мг, 0,05 ммоль, 0,05 эквив.) добавляли в реакционной колбе объемом 50 мл и растворяли в воде (1,5 мл) и ацетонитриле (1,5 мл), и в реакционную смесь медленно добавляли **соединение 32b** (163 мг, 1 ммоль, 1,0 эквив.) и подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл), и органическую фазу концентрировали с получением неочищенного **соединения 32c** в виде желтого масла (130 мг, выход 72%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 180,10 [M+1].

Стадия 3:

3-(((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолин (**Соединение 32d**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 32d** в виде желтого масла (170 мг, выход 80%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 – 4.31 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 3H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 399,20[M+1].

Стадия 4:

2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 32e**)

Руководствовались способом для **промежуточного соединения 3a** для синтеза **соединения 32e** в виде желтого масла (110 мг, выход 70%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 681,61 [M+1].

Стадия 5:

4-(Трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 32**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения соединения **32** в виде белого твердого вещества (53 мг, выход 57%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 561,17 [M+1].

Стадия б:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение **32-I**)

(*R*)-4-(Трифторметил)-5-(3-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)морфолино)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение **32-II**)

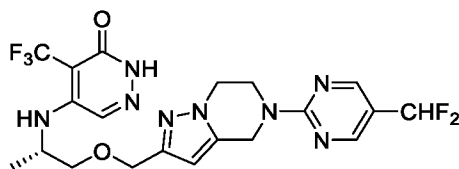
Соединение **32** разделяли при помощи СФХ с получением соединения **32-I** (45 мг, выход 38%, RT=19,471 мин, 100% ee) и соединения **32-II** (47 мг, выход 39%, RT=15,946 мин, 99,8% ee). Хиральная ВЭЖХ (AS) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол=95/5; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 мПа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 215 нм@4,8 нм; исходная/конечная длина волны диодно-матричного детектора: 200-400 нм.

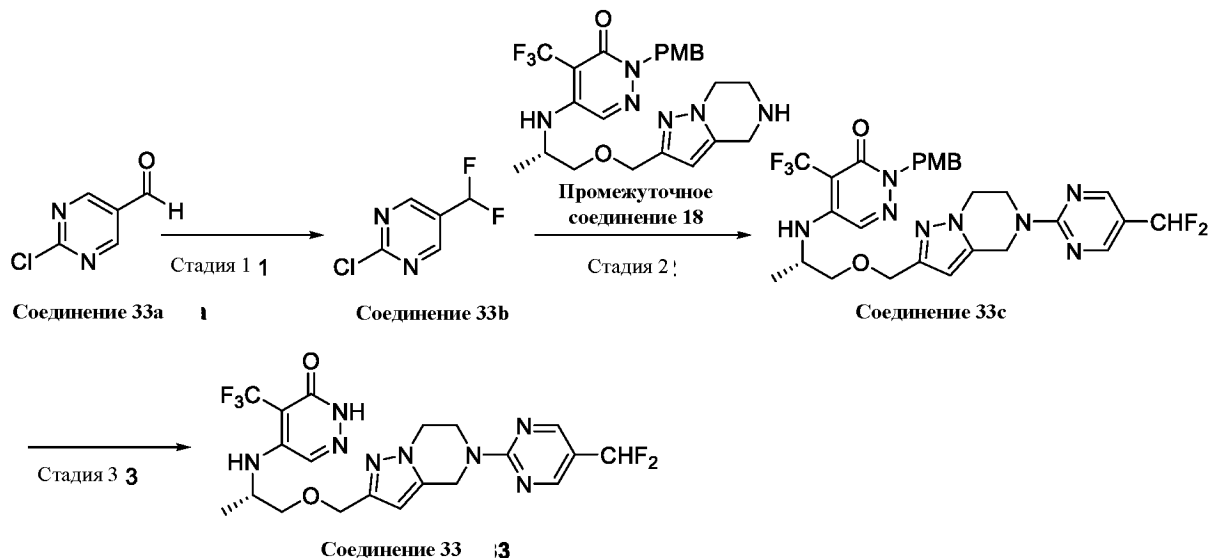
Соединение **32-I**:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.12 (d, 1H).

Соединение **32-II**:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (d, 4H), 4.16 (t, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.12 (d, 1H).

### Пример 33

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Дифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение **33**)





Стадия 1:

2-Хлор-5-(дифторметил)пиримидин (**Соединение 33б**)

**Соединение 33а** (1,0 г, 7,0 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в дихлорметане (20 мл), медленно при 0°С добавляли диэтилтиотрифторид (2,33 мл, 17,6 ммоль, 2,5 эквив.), ледяную баню удаляли через 10 мин, и реакционную смесь естественным образом нагревали до комнатной температуры и подвергали воздействию в течение 2 ч. После завершения реакции ее гасили путем добавления по каплям при 0°С насыщенного раствора бикарбоната натрия (рН=8), реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат=2:1) с получением **соединения 33б** в виде желтого твердого вещества (550 мг, выход 52%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9.04 (s, 2H), 7.23 (t, 1H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113.83 (2F).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 165,2 [M+].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Дифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)-пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 33с**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 33с** в виде бледно-желтого твердого вещества (85 мг, выход 67,5%).



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.65 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (t, 1H) 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.95 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.28 (dd, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 2.95 (m, 1H) 1.15 – 1.12 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.65 (3F), -109.35 (3F).

ЖХМС m/z (ИРЭ) = 621,2 [M+1].

Стадия 3:

(S)-5-((1-((5-(5-(Дифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он  
(Соединение 33)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения соединения **33** в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 36%).

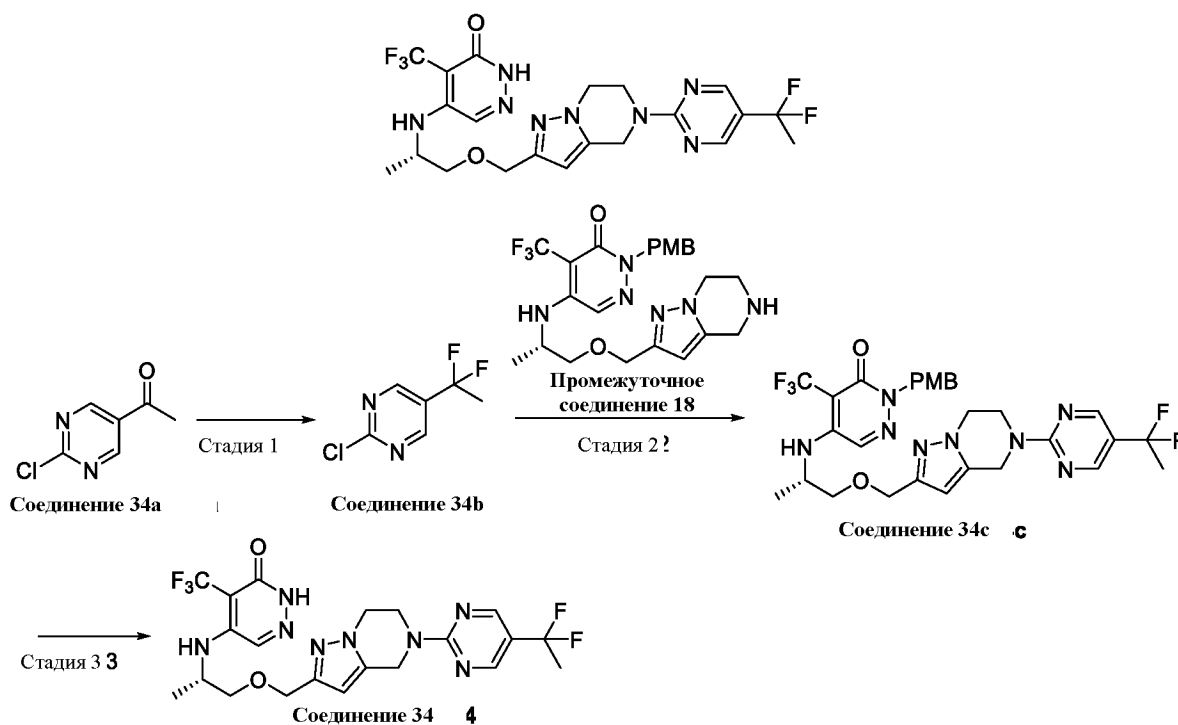
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.14 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.43 (3F), -109.35 (2F).

ЖХМС m/z (ИРЭ) = 501,2 [M+1].

### Пример 34

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-Дифторэтил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он  
(Соединение 34)



Стадия 1:

2-Хлор-5-(1,1-дифторэтил)пиримидин (**Соединение 34b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **33b** для получения **соединения 34b** в виде грязно-белого твердого вещества (450 мг, выход 42,0%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (s, 2H), 2.07 (t, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -85.52 (2F).

ЖХМС m/z (ИРЭ) = 179,2 [M+1].

Стадия 2:

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-Дифторэтил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (**Соединение 34c**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 34c** в виде темно-желтого твердого вещества (230 мг, выход 70,0%).

ЖХМС m/z (ИРЭ) = 635,2 [M+1].

Стадия 3:

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-Дифторэтил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (**Соединение 34**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 34** в виде белого твердого вещества (90 мг, выход 80,4%).

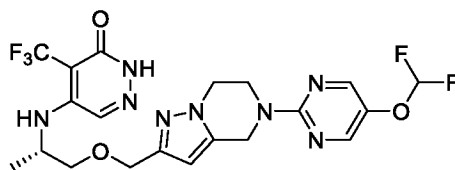
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.01 (dd, 16.1 Hz, 3H), 1.15 (d, 3H).

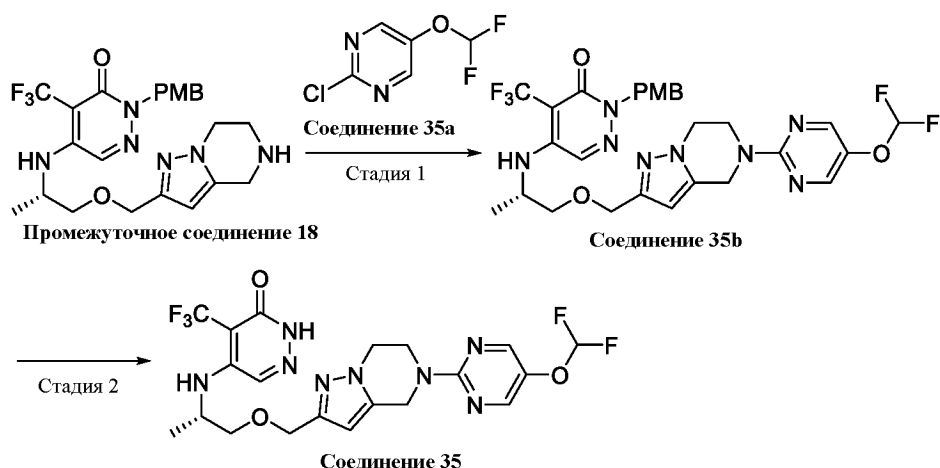
$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.43 (3F), -82.61 (2F).

ЖХМС m/z (ИРЭ) = 515,2 [M+1].

### Пример 35

(S)-5-((1-((5-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2H)-он (**Соединение 35**)





Стадия 1:

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 35b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 35b** в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход 62,0%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 637,4 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Дифторметокси)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 35**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 35** в виде белого твердого вещества (70 мг, выход 55,2%).

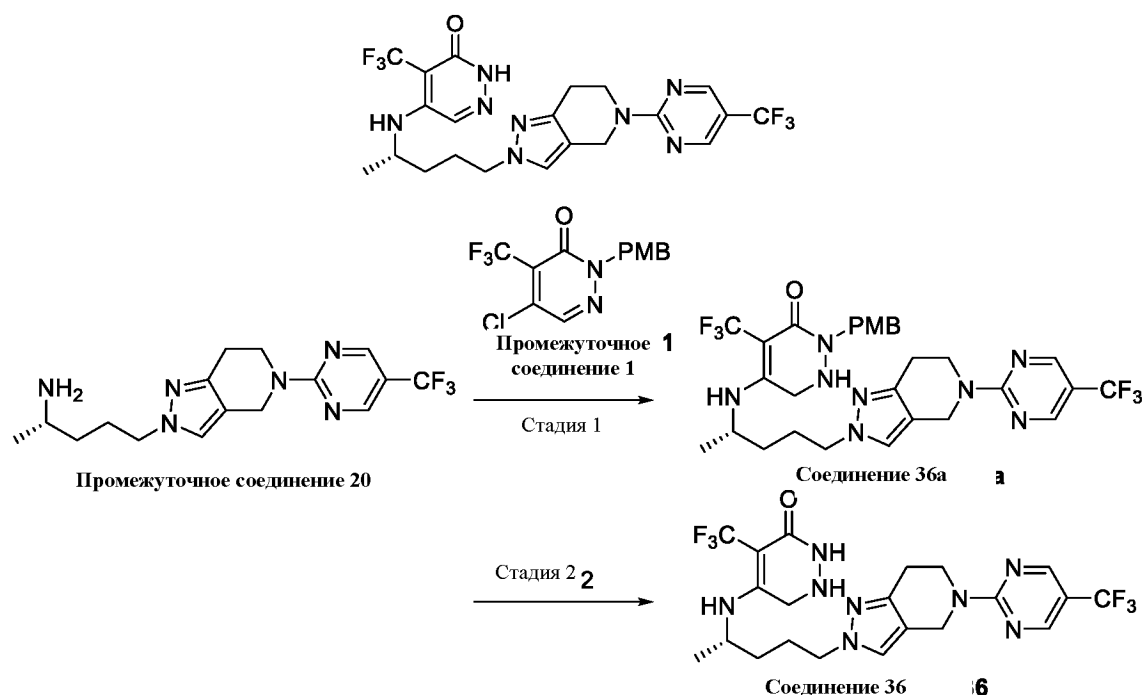
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.44 (3F), -82.06 (2F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 517,4 [M+1].

### Пример 36

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((5-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 36**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 36а)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения 19а для получения соединения 36а в виде бледно-желтого твердого вещества (41 мг, выход 59%).

ЖХМС  $m/z = 637,24$  [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((5-(5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил)пентан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 36)

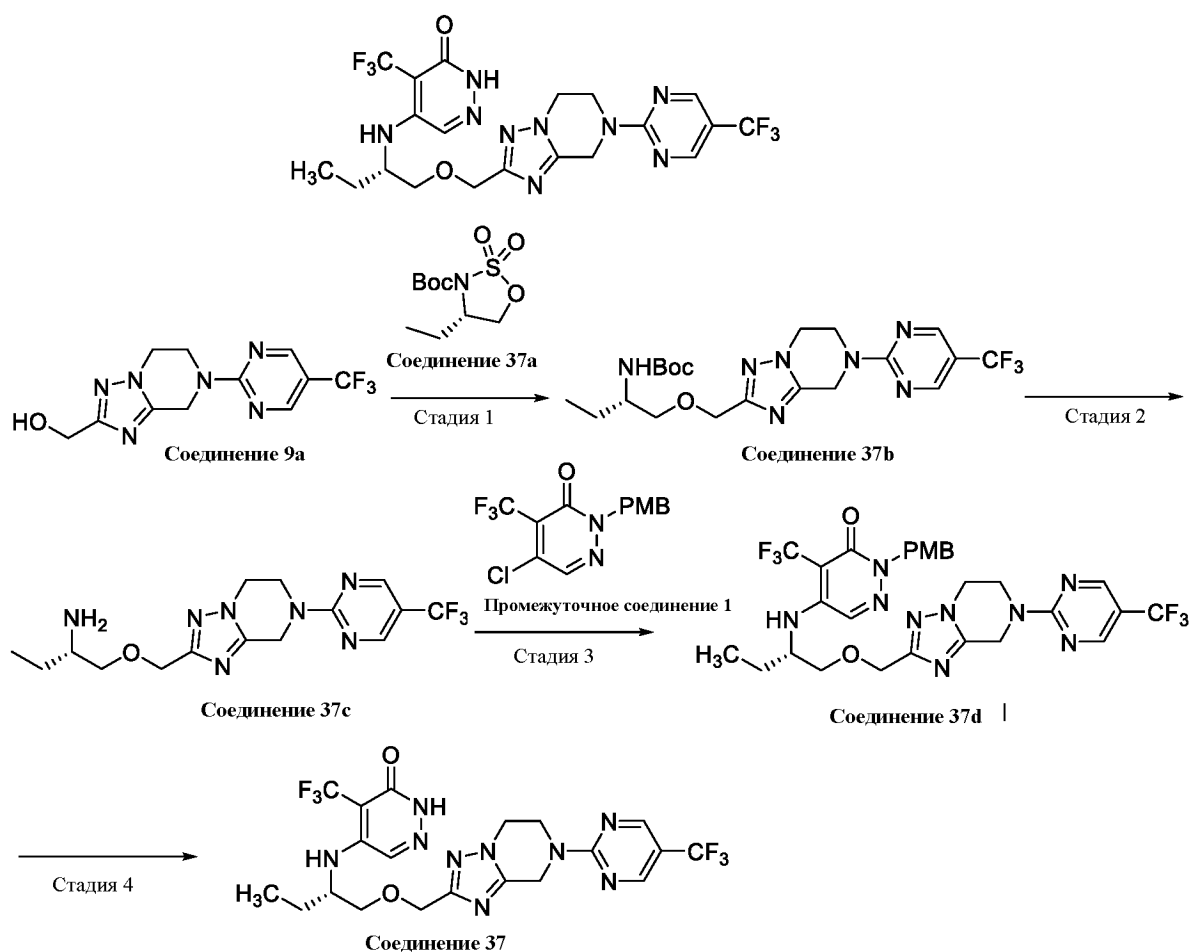
Руководствовались похожим способом синтеза соединения 19 для получения соединения 36 в виде белого твердого вещества (17 мг, выход 39%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.61 (d, 4H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 3H), 1.79 (d, 2H), 1.13 (dd, 3H).

ЖХМС  $m/z = 517,18$  [M+1].

### Пример 37

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)бутан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 37)



Стадия 1:

*трет*-Бутил(*S*)-(1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)бутан-2-ил)карбамат (**Соединение 37b**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 37b** в виде желтого твердого вещества (230 мг, выход 48%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.57 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.65 (t, 4H), 3.43 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.08 (t, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -59.43 (3F).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 472,2 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-1-((7-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)бутан-2-амин (**Соединение 37c**)

Руководствовались похожим способом синтеза **промежуточного соединения 11d** для получения **промежуточного соединения 37c** в виде белого твердого вещества (190 мг, выход 98%).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 372,2 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)бутан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 37d**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 37d** в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход 85%).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 654,4 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)бутан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 37**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 37** в виде белого твердого вещества (120 мг, выход 78%).

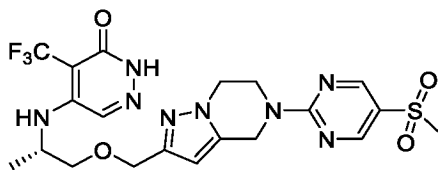
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.45 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.60 (t, 2H), 1.67 – 1.41 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

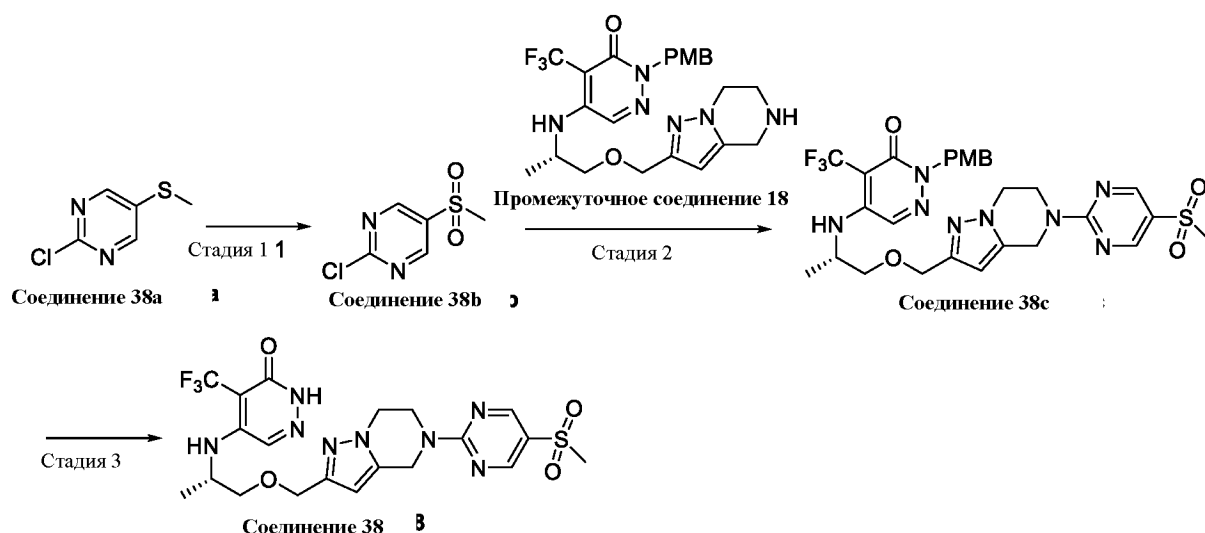
<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.53 (3F), -59.43 (3F).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 534,4 [M+1].

### Пример 38

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 38**)





Стадия 1:

2-Хлор-5-(метилсульфонил)пиримидин (**Соединение 38b**)

**Соединение 38a** (400 мг, 2,5 ммоль, 1,0 эквив.) загружали в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли в дихлорметане (15 мл); в ледяной бане добавляли метахлорпероксибензойную кислоту (2,58 г, 14,9 ммоль, 6,0 эквив.), ледяную баню удаляли и реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию гасили насыщенным тиосульфатом натрия (10 мл), pH реакционной смеси доводили до 8 насыщенным бикарбонатом натрия, растворитель экстрагировали дихлорметаном (3×140 мл) и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением **соединения 38b** в виде белого твердого вещества (410 мг, выход 86%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 193,3 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((5-(5-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 38c**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 38c** в виде желтого твердого вещества (340 мг, выход 85%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 649,4 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 38**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения соединения **38** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 40%).

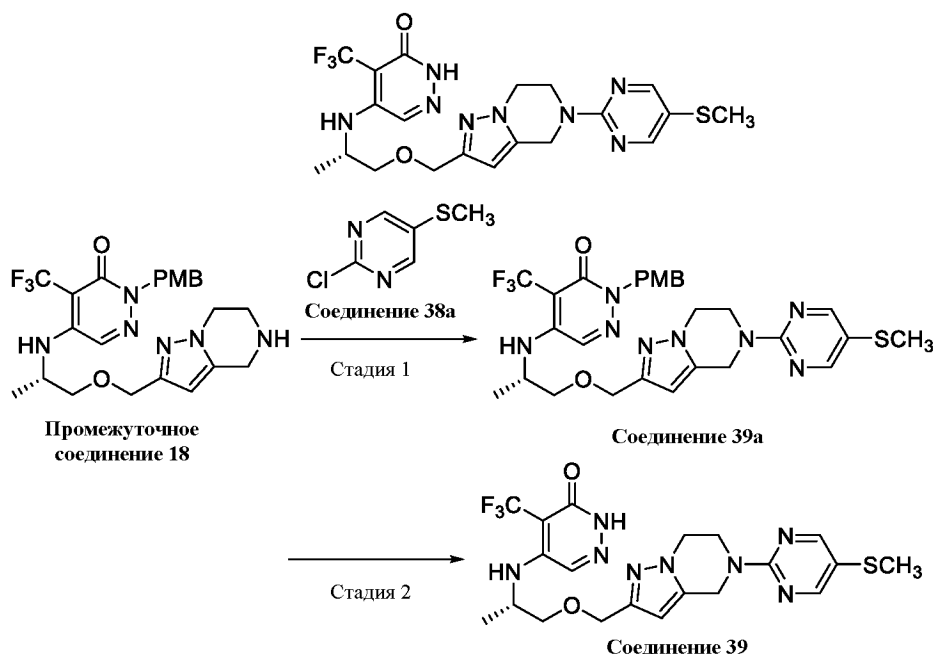
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.17 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.44 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 529,4 [M+1].

### Пример 39

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение **39**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((5-(5-(метилтио)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение **39а**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения соединения **39а** в виде желтого твердого вещества (340 мг, выход 45%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 617,2 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(5-(Метилтио)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он



**(Соединение 39)**

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 39** в виде белого твердого вещества (75 мг, выход 83%).

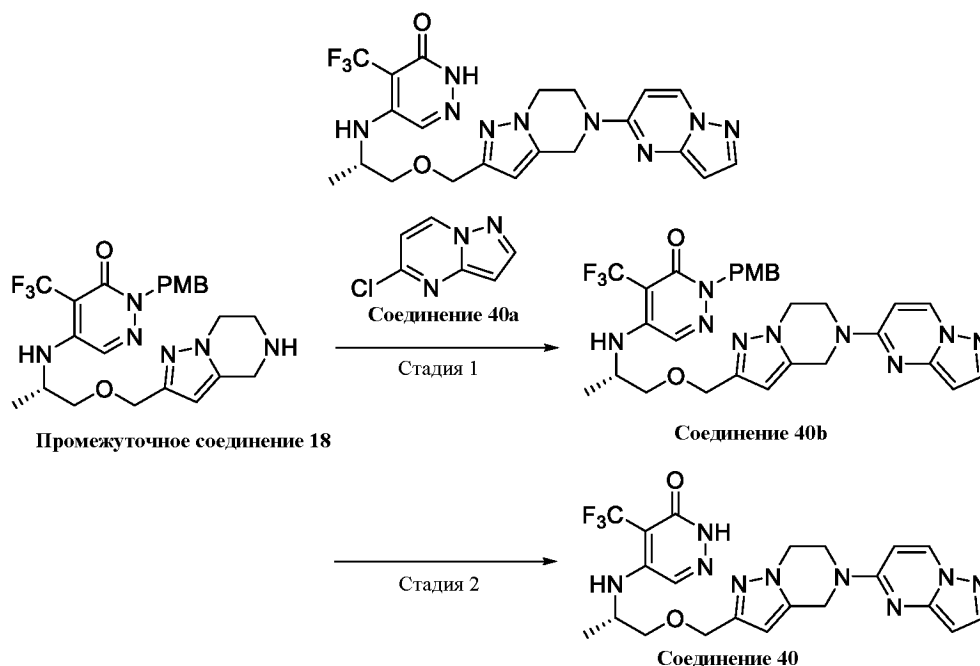
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.45 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 4.23 (dd, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.43 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 497,2 [M+1].

**Пример 40**

(*S*)-5-((1-((5-(Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он  
(**Соединение 40**)



Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((5-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 40b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения **соединения 40b** в виде желтого твердого вещества (290 мг, выход 35%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 610,3 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(Пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 40)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения соединения **40** в виде белого твердого вещества (24 мг, выход 34%).

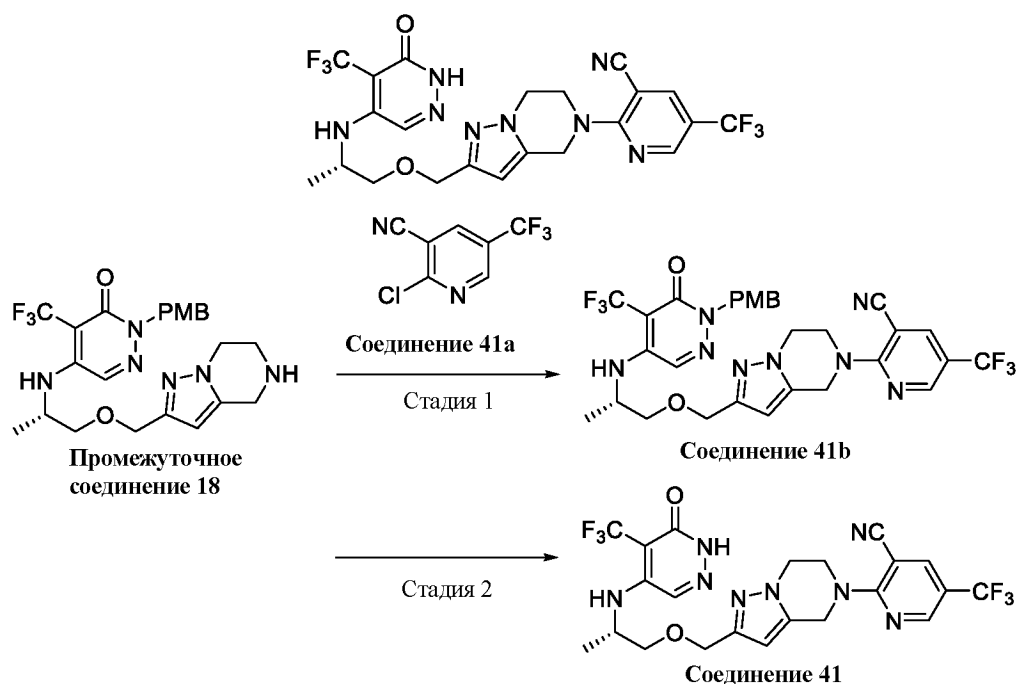
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.47 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.18 – 6.00 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.16 (s, 5H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.42 (3F).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 490,3 [M+1].

### Пример 41

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)-5-(трифторметил)никотинитрил (Соединение 41)



Стадия 1:

(*S*)-2-(2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)-5-(трифторметил)никотинитрил (Соединение 41b)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения соединения **41b** в виде желтого твердого вещества (380 мг, выход 74%).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 663,3 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-(2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-ил)-5-(трифторметил)никотинонитрил (**Соединение 41**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 41** в виде белого твердого вещества (83 мг, выход 42%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.41 – 6.23 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

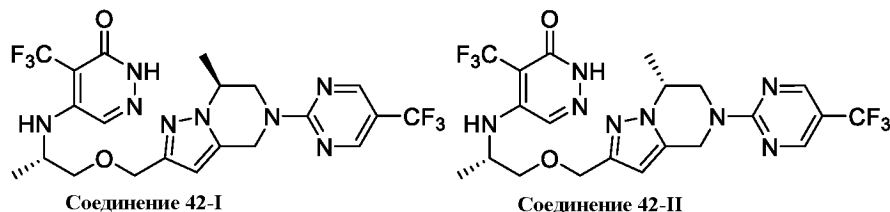
<sup>19</sup>F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -55.44 (3F), -59.80 (3F).

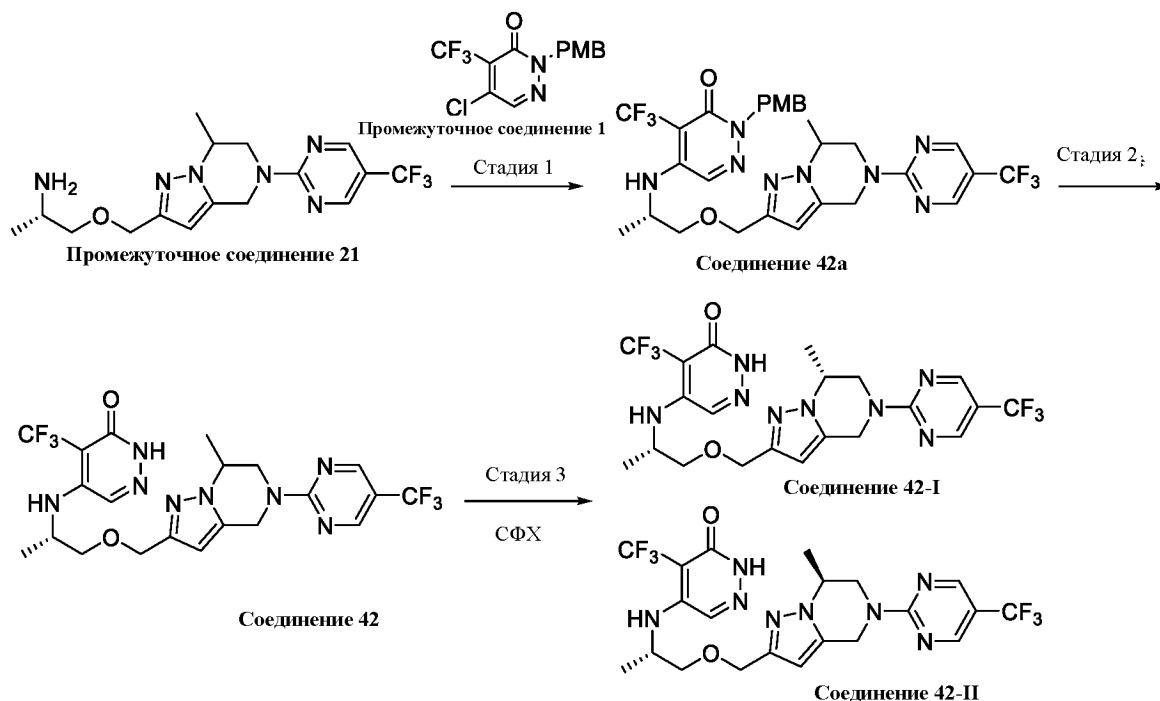
ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 543,2 [M+1].

### Пример 42

5-(((*S*)-1-(((*S*)-7-Метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 42-I**)

5-(((*S*)-1-(((*R*)-7-Метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 42-II**)





Стадия 1:

2-(4-Метоксибензил)-5-(((2*S*)-1-((7-метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 42а**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **19а** для получения **соединения 42а** в виде бледно-желтого твердого вещества (264 мг, выход 52%).

ЖХМС  $m/z = 653,23$  [M+1].

Стадия 2:

5-(((2*S*)-1-((7-Метил-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 42**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **19** для получения **соединения 42** в виде белого твердого вещества (114 мг, выход 65%).

ЖХМС  $m/z = 533,18$  [M+1].

Стадия 3:

**Соединение 42** разделяли при помощи СФХ с получением **соединения 42-I** (45 мг, выход 38%, RT=19,471 мин, 100% ee) и **соединение 42-II** (47 мг, выход 39%, RT=15,946 мин, 99,8% ee). Хиральная ВЭЖХ (AS) подвижная фаза: *n*-гексан/этанол=95/5; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 Мпа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 215 нм@4,8 нм; исходная/конечная длина волны диодно-матричного

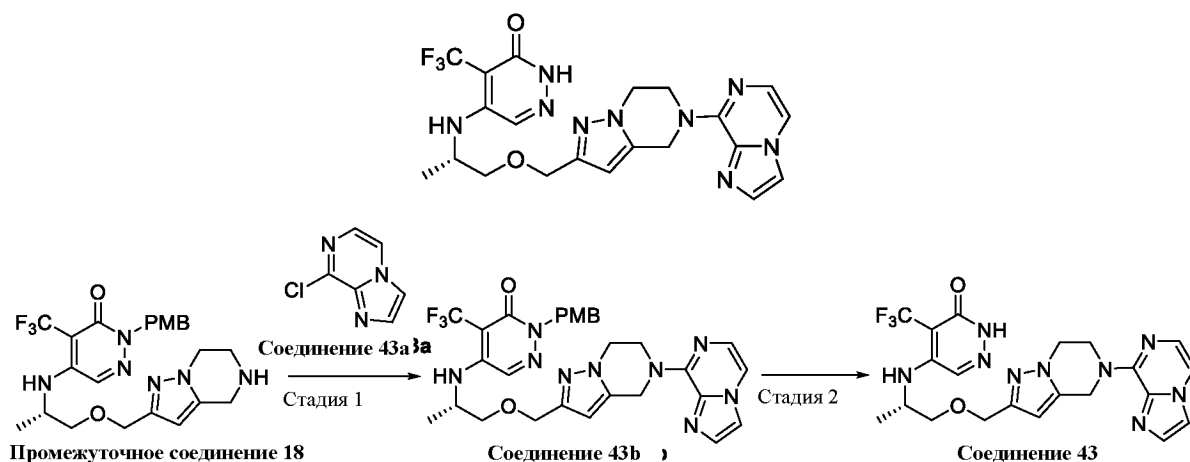
детектора: 200-400 нм.

**Соединение 42-I:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.11 – 4.90 (m, 2H), 4.45 – 4.33 (m, 4H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).

**Соединение 42-II:**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.01-4.89 (m, 2H), 4.48 – 4.33 (m, 4H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.15 (d, 3H).

### Пример 43

(*S*)-5-((1-((5-(Имидазо[1,2-*a*]пиразин-8-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 43)



Стадия 1:

(*S*)-5-((1-((5-(Имидазо[1,2-*a*]пиразин-8-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-(4-метоксибензил)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 43b)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **1** для получения неочищенного соединения **43b** в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход 29%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 610,6 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-5-((1-((5-(Имидазо[1,2-*a*]пиразин-8-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 43)

Стадия 3

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **6** для получения соединения **43** в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 44%).

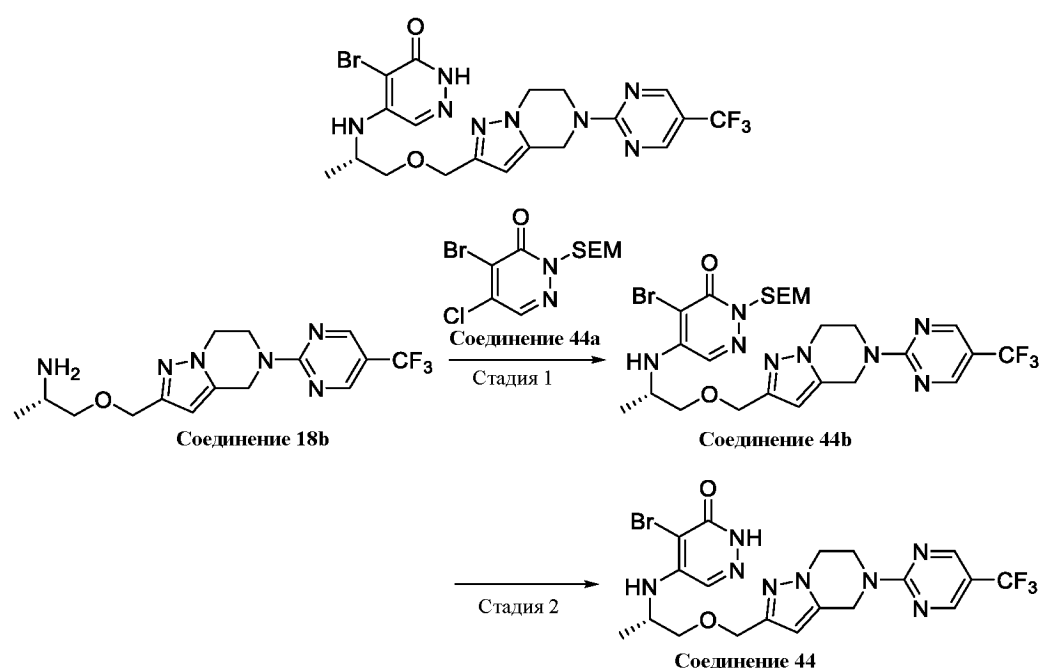
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 4.81 – 4.64 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.43 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 490,4 [M+1].

### Пример 44

(*S*)-4-Бром-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 44)



Стадия 1:

(*S*)-4-Бром-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 44b)

Руководствовались похожим синтезом соединения **3a** для получения **соединения 44b** в виде желтого масла (450 мг, выход 27%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 659,5 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-Бром-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 44)

**Соединение 44b** (55 мг, 0,083 ммоль) добавляли к 3 мл соляной кислоты/диоксану

(4 моль/л), и реакционную смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и подвергали колоночной хроматографии (DCM (дихлорметан (ДХМ))/MeOH=20/1) с получением **соединения 44** в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 45%).

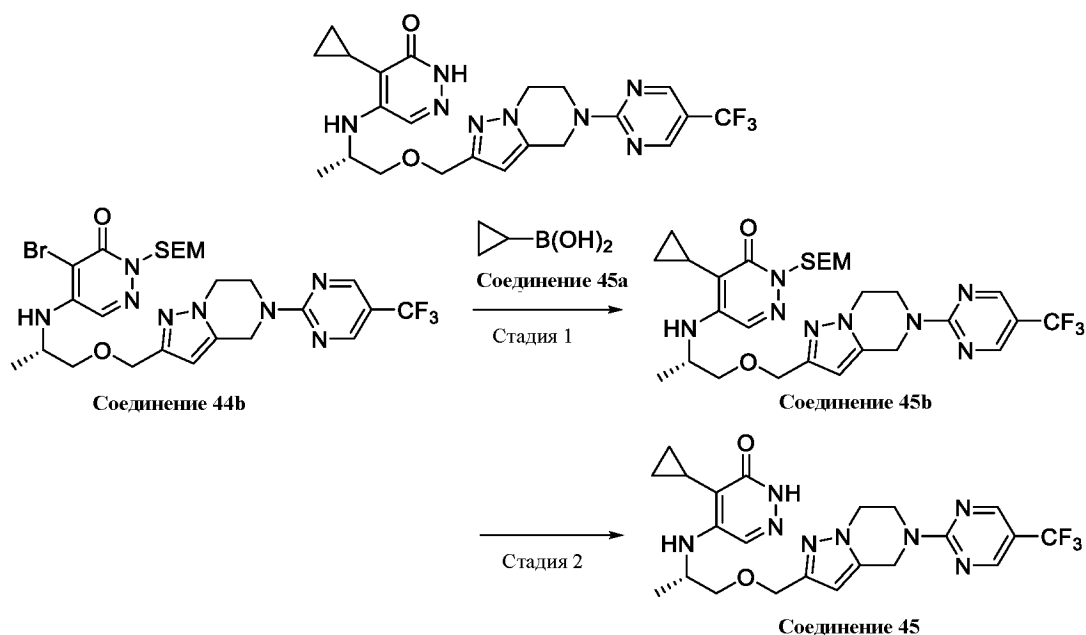
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.52 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 1.16 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -59.37 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 530,3 [M+1].

### Пример 45

(*S*)-4-Циклопропил-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 45**)



Стадия 1:

(*S*)-4-Циклопропил-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 45b**)

**Соединение 44b** (150 мг, 0,23 ммоль), **соединение 45a** (39 мг, 0,46 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,8 мг, 0,023 ммоль), трициклогексилфосфор (13 мг, 0,046 ммоль) и фосфат калия (138 мг, 0,69 ммоль) загружали в реакционную колбу объемом 20 мл. Реакционную смесь растворяли в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл), и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл),

органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 1:5) с получением **соединения 45b** в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход 64%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 621,7 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-Циклопропил-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 45**)

Руководствовались способом синтеза соединения **44** для получения **соединения 45** в виде белого твердого вещества (22 мг, выход 28%).

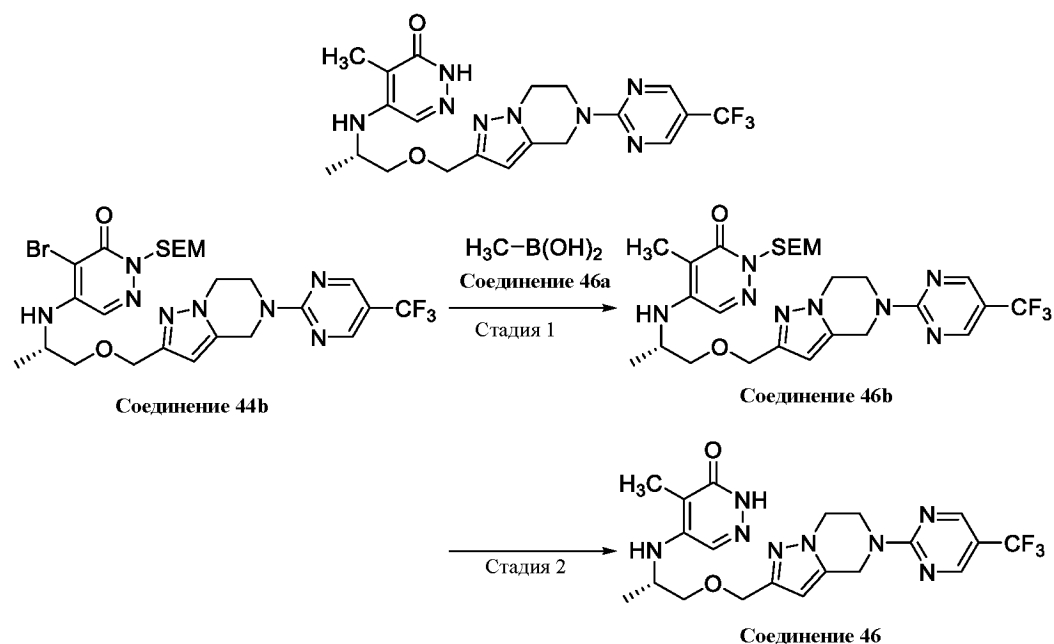
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11.97 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 1.23 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.79 (d, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -59.38 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 491,5 [M+1].

### Пример 46

(*S*)-4-Метил-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 46**)



Стадия 1:

(*S*)-4-Метил-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-



тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 46b**)

Руководствовались способом получения соединения **45b** для получения **соединения 46b** в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход 37%).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 595,6 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-Метил-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 45**)

Руководствовались способом получения соединения **44** для получения **соединения 46** в виде белого твердого вещества (15 мг, выход 38%).

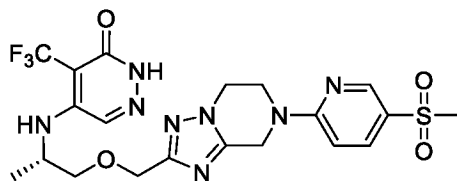
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.09 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.14 (d, 3H).

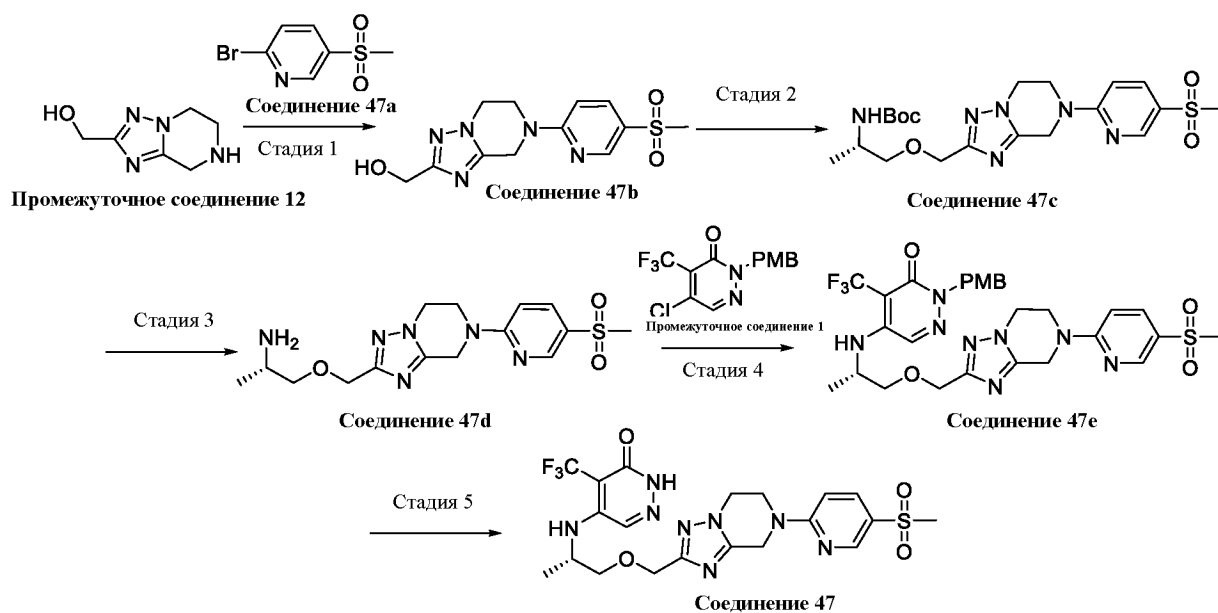
$^{19}\text{F}$  ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -59.37 (3F).

ЖХМС  $m/z$  (ИРЭ) = 465,4 [M+1].

#### Пример 47

(*S*)-5-((1-((7-(5-(Метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пирозин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 47**)





Стадия 1:

(7-(5-(Метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метанол (**Соединение 47b**)

Руководствовались способом синтеза соединения **9a** для получения **соединения 47b** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 20%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 310,09 [M+1].

Стадия 2:

*трет*-Бутил-(1-((7-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)карбамат (**Соединение 47c**)

Руководствовались способом синтеза **промежуточного соединения 11h** для получения **соединения 47c** в виде желтого масла (60 мг, выход 35%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 467,20[M+1].

Стадия 3:

(*S*)-1-((7-(5-(Метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-амин (**Соединение 47d**)

Руководствовались способом синтеза **промежуточного соединения 11i** для получения **соединения 47d** в виде белого твердого вещества (40 мг, выход 90%), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 367,20 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-5-((1-((7-(5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-

(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 47е**)

Руководствовались способом синтеза **промежуточного соединения 3а** для получения **соединения 47е** в виде желтого масла (22 мг, выход 35%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 649,21 [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-5-((1-((7-(5-(Метилсульфонил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)амино)-4-(трифторметил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 47**)

Руководствовались способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 47** в виде белого твердого вещества (10 мг, выход 55%).

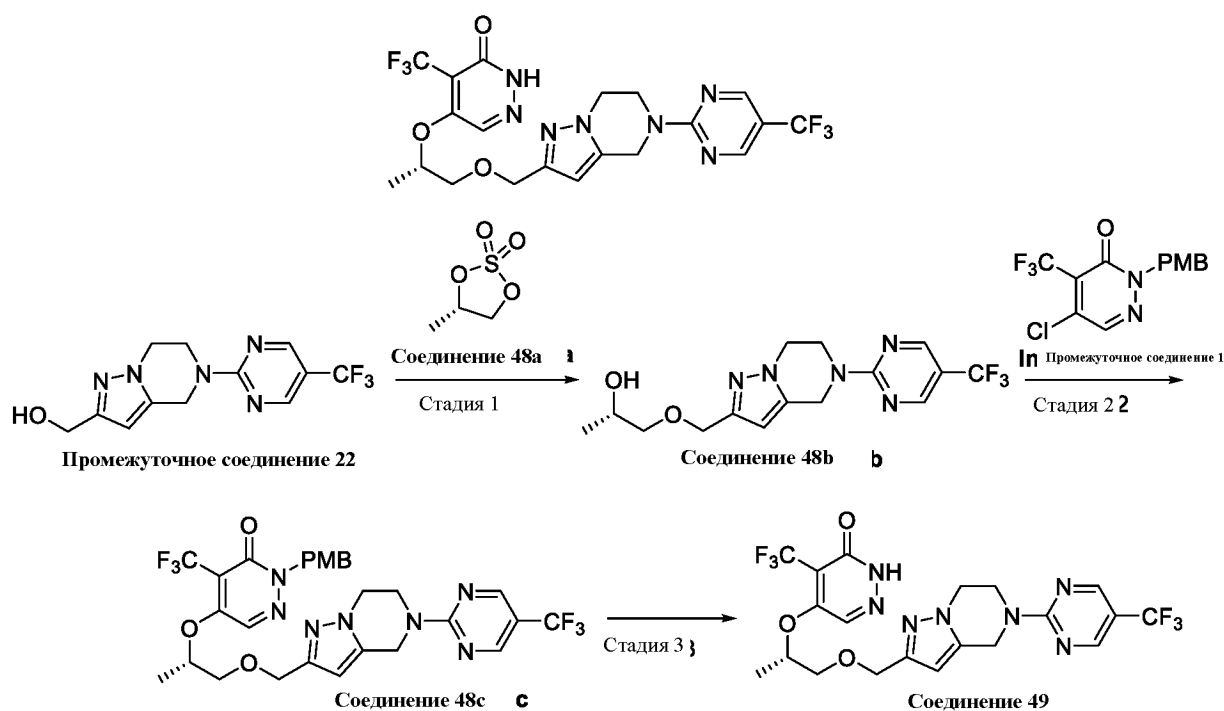
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.54 – 4.44 (m, 2H), 4.32 – 4.12 (m, 5H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -55.48 (3F).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 529,21 [M+1].

**Пример 48**

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 48**)



Стадия 1:

(*S*)-1-((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ол (**Соединение 48b**)

**Промежуточное соединение 22** (1,0 г, 3,33 ммоль) загружали в реакционную колбу объемом 100 мл и растворяли в тетрагидрофуране (20 мл). В атмосфере азота при 0°C в реакционную смесь добавляли гидрид натрия (60%, 334 мг, 8,3 ммоль), перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли соединение **48a** (552 мг, 4,0 ммоль); после завершения добавления реакционную смесь подвергали воздействию при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси в ледяной бане добавляли раствор соляной кислоты (10 мл, 2 н); после завершения добавления реакционную смесь подвергали воздействию при 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия для корректирования pH реакционной смеси до нейтрального и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органические фазы объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали для получения образца, и образец подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **соединения 48b** в виде бледно-желтого твердого вещества (750 мг, выход 63%).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 358,3 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 48c**)

**Соединение 48b** (150 мг, 0,42 ммоль) и **промежуточное соединение 1** (160 мг, 0,51 ммоль) загружали в реакционную колбу объемом 25 мл и растворяли в дихлорметане (5 мл). В реакционную колбу при 0°C добавляли *трет*-бутоксид натрия (60 мг, 0,63 ммоль); после завершения добавления реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь добавляли водой для гашения реакции, экстрагировали этилацетатом (40 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением **соединения 48c** в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.45 – 4.35(t, 3H), 4.13 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 – 3.47 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 641,10 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил)окси)пиридазин-3(2*H*)-он  
(Соединение 48)

Руководствовались способом синтеза соединения 6 для получения соединения 48 в виде белого твердого вещества (83 мг, выход 57%).

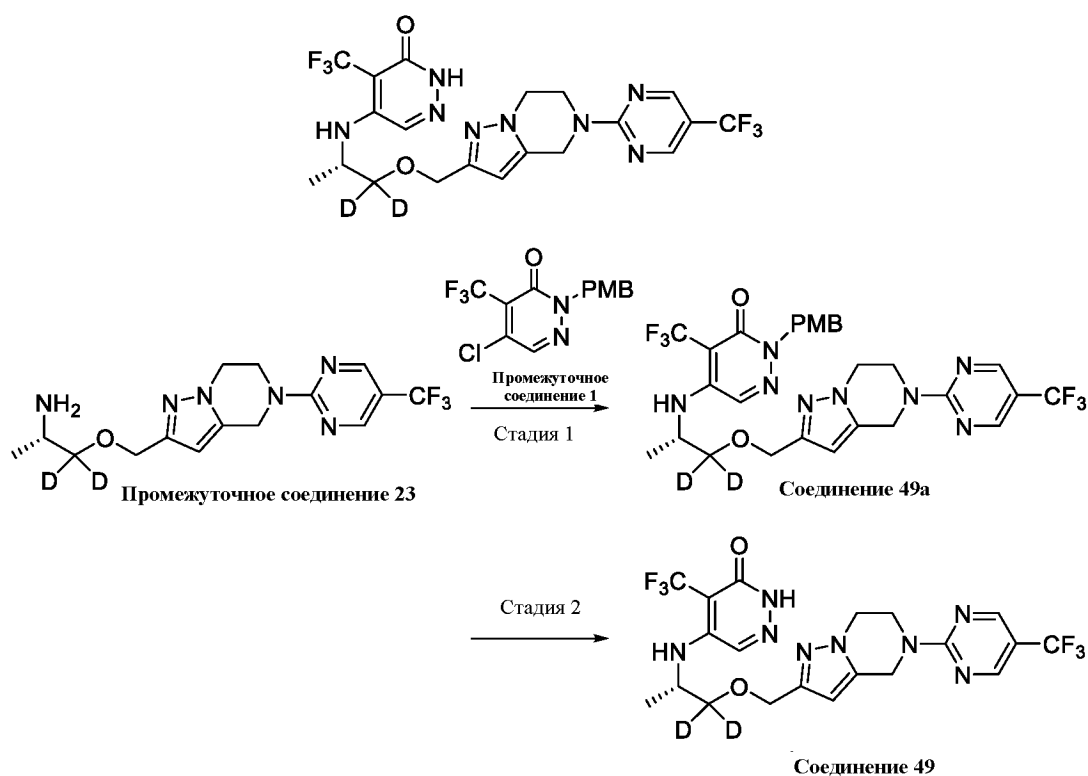
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13.23 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 1.26 (d, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -59.38 (3F).

ЖХМС *m/z* (ИРЭ) = 521,10 [M+1].

### Пример 49

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 49)



Стадия 1:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 49а)

Руководствовались способом синтеза соединения 19а для получения соединения

**49a** в виде бледно-желтого твердого вещества (300 мг, выход 92%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8.81 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.14 (d, 3H).

ЖХМС  $m/z = 641,30$  [M+].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1- $d_2$ )амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 49**)

Руководствовались способом синтеза соединения **19** для получения **соединения 49** в виде белого твердого вещества (124 мг, выход 55%).

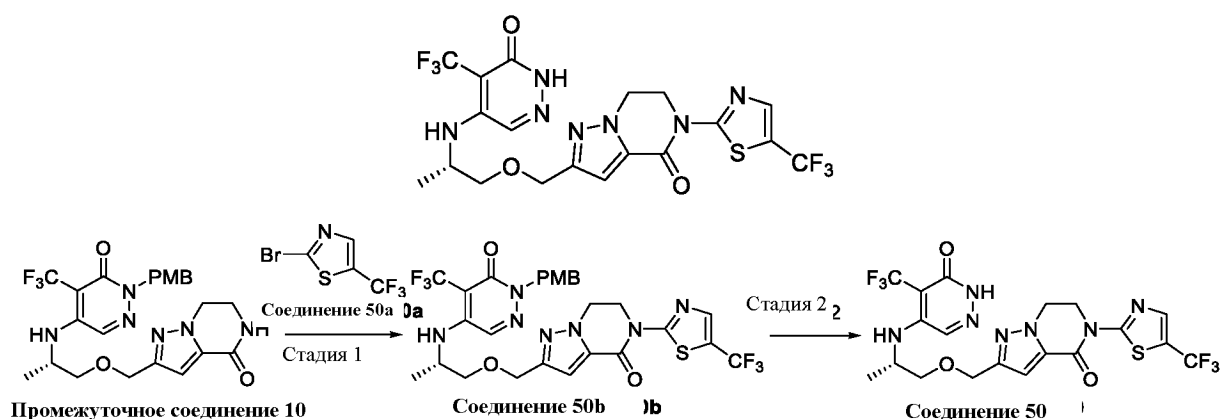
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.34 – 4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 3H), 1.15 (d, 3H).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -55.48 (3F), -59.41 (3F).

ЖХМС  $m/z = 521,20$  [M+].

### Пример 50

(*S*)-2-((2-((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**Соединение 50**)



Стадия 1:

(*S*)-2-((2-((1-(4-Метоксибензил)-6-оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (**Соединение 50b**)

Руководствовались способом синтеза соединения **6a** для получения **соединения 50b** в виде белого твердого вещества (220 мг, выход 53%).

ЖХ-МС  $m/z$  (ИРЭ) = 658,60 [M+].

Стадия 2:

(*S*)-2-((2-(((6-Оксо-5-(трифторметил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)амино)пропокси)метил)-5-(5-(трифторметил)тиазол-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-4(5*H*)-он (Соединение 50)

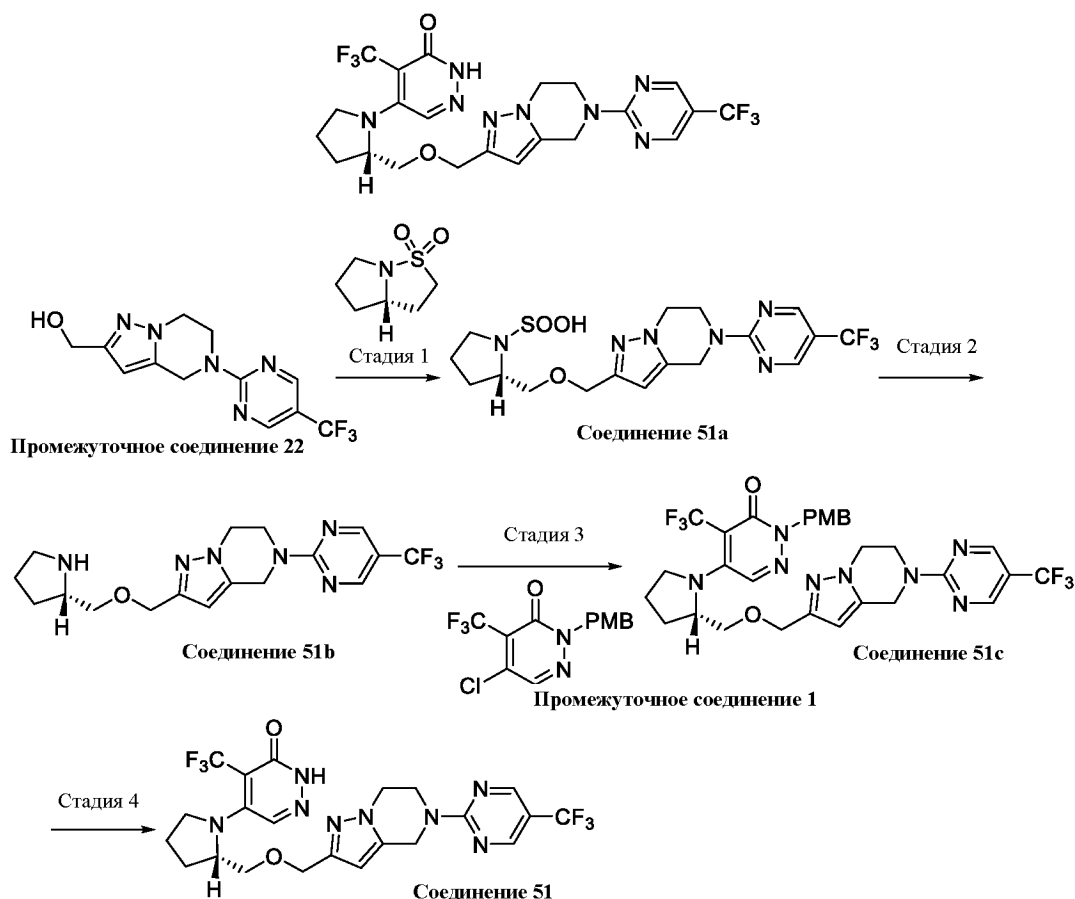
Руководствовались способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 50** в виде белого твердого вещества (43 мг, выход 49%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.44 (s, 1H), 8.87 – 8.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 5H), 4.30 – 4.09 (m, 1H), 3.55 (d 2H), 1.17 (d, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 537,44 [M+1].

### Пример 51

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (Соединение 51)



Стадия 1:

(2*S*)-2-(((5-(5-(Трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-сульфиновая кислота (Соединение 51a)

Руководствовались способом синтеза соединения **27a** для получения **соединения**

**51a** в виде желтого масла (360 мг, выход 82%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8.81 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.33 (d, 4H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 4H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 447,43 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-2-((пирролидин-2-илметокси)метил)-5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин (**Соединение 51b**)

Руководствовались похожим способом синтеза соединения **27b** для получения **соединения 51b** в виде желтого масла (268 мг, 91% выход), и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 384,36 [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-(2-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 51c**)

Руководствовались способом синтеза **3a** для получения **соединения 51c** в виде желтого масла (480 мг, выход 72%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 666,64 [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-(2-(((5-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)метил)пирролидин-1-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 51**)

Руководствовались способом синтеза соединения **6** для получения **соединения 51** в виде белого твердого вещества (80 мг, выход 56%).

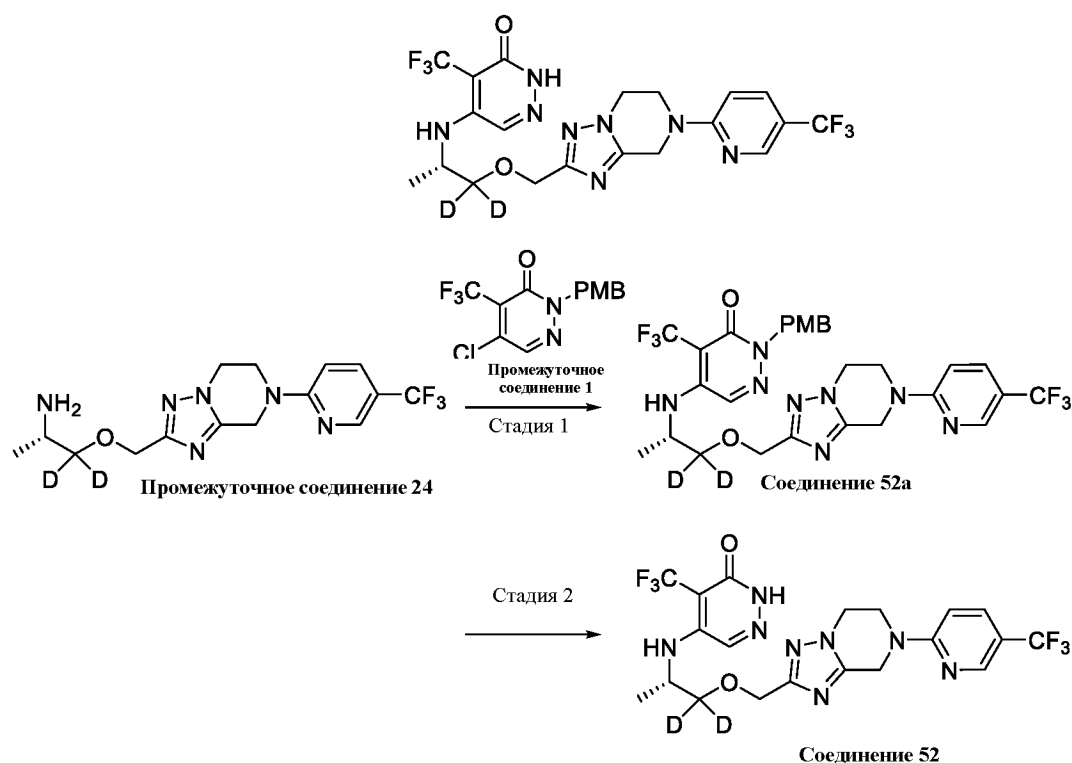
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 3H), 3.20 (dd, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 546,49 [M+1].

**Пример 52**

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 52**)





Стадия 1:

(*S*)-2-(4-Метоксибензил)-4-(трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 52a**)

Руководствовались способом синтеза соединения **19a** для получения **соединения 52a** в виде бледно-желтого твердого вещества (340 мг, выход 87%).

ЖХМС  $m/z = 642,60$  [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-(Трифторметил)-5-((1-((7-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиазин-2-ил)метокси)пропан-2-ил-1,1-*d*<sub>2</sub>)амино)пиридазин-3(2*H*)-он (**Соединение 52**)

Руководствовались способом синтеза соединения **19** для получения **соединения 52** в виде белого твердого вещества (144 мг, выход 57%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  16.94 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 4.18 – 4.12 (m, 3H), 1.14 (d, 3H).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -55.47 (3F), -59.40 (3F).

ЖХМС  $m/z = 522,40$  [M+1].

## Биологические анализы

### 1. Ферментативный биологический анализ PARP

В этом исследовании использовали наборы для обнаружения хемилюминесценции

PARP1, TNKS1, TNKS2, PARP7 и PARP14 (BPS, кат. № 80551/80552/80573/80578/79729/80568) для ферментативного биохимического анализа PARP. Конкретная схема была следующей: 1× смесь гистонов добавляли в 96-луночный планшет в количестве 50 мкл на лунку, и планшет инкубировали в течение ночи при 4°C. На следующий день после промывания планшета с использованием PBST (фосфатно-солевой буфер с твином) добавляли 200 мкл блокирующего буфера на лунку, и планшет инкубировали в течение 90 мин. После повторного промывания планшета с использованием PBST в каждую лунку добавляли 5 мкл ингибитора, 20 мкл 1× буфера PARP и 25 мкл стрептавидина-HRP (пероксидаза хрена), и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. После промывания планшета с использованием PBST в каждую лунку добавляли по 100 мкл смеси субстрата для иммуноферментного анализа А и В Elisa ECL, немедленно считывали значение хемилюминесценции с использованием планшетного ридера и вычисляли значения IC<sub>50</sub>. Результаты представлены в таблицах 1 и 2 ниже.

**Таблица 1 Ферментативная ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении PARP7**

Соединение №	Ингибирующая активность в отношении PARP7 (IC <sub>50</sub> , нМ)
Соединение 1	В
Соединение 3-I	А
Соединение 3-II	С
Соединение 5	А
Соединение 9	В
Соединение 13	В
Соединение 14	А
Соединение 21	А

Примечание: А: IC<sub>50</sub><10 нМ; В: 10нМ<IC<sub>50</sub><50 нМ; С: 50 нМ<IC<sub>50</sub><100 нМ.

Эти результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают замечательной биологической ингибирующей активностью в отношении PARP7.

**Таблица 2 Селективность в отношении подтипа PARP1, TNKS1, TNKS2, PARP7 и PARP14**

Соединение (IC <sub>50</sub> , нМ)	Пример для сравнения	Соединение 1
<b>PARP1</b>	<20	>1000
<b>TNKS1</b>	>10000	>10000
<b>TNKS2</b>	3897	>10000
<b>PARP14</b>	>10000	>10000

Примечание: пример для сравнения представлял собой **соединение 561** из патента WO2019212937, которое получали в соответствии со способом получения соединения 561.

Эти результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают более высокой селективностью в отношении киназы относительно примера для сравнения.

## 2. Анализ ингибирования пролиферации клеток NCI-H1373

Клетки аденокарциномы легкого человека NCI-H1373 (ATCC, CRL-5866<sup>TM</sup>) культивировали в клеточном инкубаторе при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> с использованием среды RPMI-1640, содержащий 10% FBS (фетальную бычью сыворотку) и 1% биспецифическое антитело. Клетки в логарифмической фазе роста подсчитывали путем расщепления и инокулировали в 96-луночный планшет в количестве 1500 NCI-H1373 на лунку, и планшет помещали в инкубатор на ночь. На следующий день готовили тестируемые соединения в 10 мМ концентрированном растворе с использованием ДМСО и 3-кратного разбавления в градиенте от максимальной концентрации 10 мкМ с использованием среды RPMI-1640, и использовали 10 концентраций по градиенту с 2 параллельными лунками на лунку. После 6 дней инкубации в каждую лунку добавляли 100 мкл рабочего раствора Cell Titer Blue, и величину хемилюминесценции считывали в микропланшетном ридере. IC<sub>50</sub> (среднюю ингибирующую концентрация) рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0. Результаты представлены в таблице 3.

**Таблица 3 Активность пролиферации клеток NCI-H1373**

Соединение №	IC <sub>50</sub> (нМ)
<b>Соединение 1</b>	A
<b>Соединение 2</b>	A
<b>Соединение 3-I</b>	A
<b>Соединение 5</b>	A
<b>Соединение 9</b>	A

<b>Соединение 11</b>	<b>В</b>
<b>Соединение 13</b>	<b>А</b>
<b>Соединение 14</b>	<b>В</b>
<b>Соединение 19</b>	<b>А</b>
<b>Соединение 21</b>	<b>А</b>
<b>Соединение 23</b>	<b>В</b>
<b>Соединение 25</b>	<b>А</b>
<b>Соединение 26</b>	<b>А</b>
<b>Соединение 28</b>	<b>В</b>
<b>Соединение 30</b>	<b>В</b>
<b>Соединение 39</b>	<b>А</b>

Примечание: А:  $IC_{50} < 50$  нМ; В:  $50$  нМ  $< IC_{50} < 100$  нМ.

Эти результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают значительным ингибирующим действием в отношении пролиферации клеток NCI-H1373.

### **3. Протокол тестирования метаболической стабильности в микросомах печени**

Раствор мышинных микросом печени CD1 в концентрации 0,5 мг/мл, 0,5 мкМ тестируемого соединения, 1,0 мМ восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и 1,0 мМ уридиндифосфат-А-глюкуроновую кислоту (UDPGA) добавляли в планшет для инкубирования и перемешивали, и планшет отдельно инкубировали при 37°C в течение 0, 30, 60, 120 мин. В положительную контрольную группу вводили 0,5 мкМ субстрата зонда цитохрома CYP3A4-тестостерона и 0,5 мкМ субстрата зонда UGT (уридин-ди-фосфат-глюкоронилтрансфераза)-7-гидроксикумарин, инкубированного с микросомами в течение 0 и 120 мин в присутствии NADPH и UDPGA; в отрицательную контрольную группу (NC) вводили тестируемое вещество, инкубированное с микросомами в течение 0 и 120 мин без какого-либо кофермента. После завершения реакции путем добавления предварительно охлажденного метанола в каждый момент времени окончания реакции реакционную смесь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин, отбирали супернатант и оставшееся количество исходного лекарственного средства в образце измеряли с помощью ЖХ-МС/МС, результаты которых представлены в таблице 4

**Таблица 4 Результаты по стабильности в мышинных микросомах печени**

Соединение №	T <sub>1/2</sub> (мин)
Пример для сравнения	<30
Соединение 1	>30
Соединение 9	>30
Соединение 11	>100
Соединение 26	>100
Соединение 37	>100

Примечание: пример для сравнения представлял собой **соединение 561** из патента WO2019212937, которое получали в соответствии со способом получения соединения 561.

Эти результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают значительно лучшей метаболической стабильностью в микросомах печени, чем пример для сравнения.

#### **4. Анализ проникновения в клетки MDCKII-MDR1**

50 мкл клеточной суспензии MDCKII-MDR1 с плотностью  $1,56 \times 10^6$  клеток/мл высевали в лунку Transwell 96-луночного планшета, и планшет культивировали в клеточном инкубаторе при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. Когда клетки культивировали до определенной степени конфлюэнтности, тогда измеряли величину трансэпителиального электрического сопротивления (TEER), и если значение TEER превышало 42 Ом•см<sup>2</sup>, то оно указывало на то, что клетки растут в монослой и удовлетворяют экспериментальным требованиям. Среду в Transwell удаляли, и добавляли уравнивающий раствор HBSS (уравнивающий солевой раствор Хэнкса) и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Затем осуществляли анализ скорости апикально-базолатерального переноса лекарственного средства путем добавления 1 мкМ раствора тестируемого соединения на сторону Transwell AB и контрольного уравнивающего раствора на сторону BL. После осуществления анализа скорости базолатерально-апикального переноса лекарственного средства, стадии процесса изменяли на противоположные. Затем клетки помещали в инкубатор на 2 ч. После инкубации образцы отбирали из базолатеральной и апикальной сторон соответственно, и после центрифугирования супернатант подвергали анализу ЖХ-МС/МС и рассчитывали кажущийся коэффициент проницаемости (P<sub>app</sub>), результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5 Результаты проникновения в клетки MDCKII-MDR1

Соединение №	Рapp (А-В) (10 <sup>-6</sup> , см/с)	Рapp (В-А) (10 <sup>-6</sup> , см/с)	Коэффициент эффлюкса
Пример для сравнения	5,16	49,43	9,58
Соединение 13	6,67	14,76	2,28
Соединение 39	8,82	35,46	4,09

Примечание: пример для сравнения представлял собой **соединение 561** патента WO2019212937, которое получали в соответствии со способом получения соединения 561.

Эти результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают более высоким проникновением в клеточную мембрану и более низким коэффициентом эффлюкса по сравнению с примером для сравнения.

### 5. Фармакокинетические исследования *in vivo*

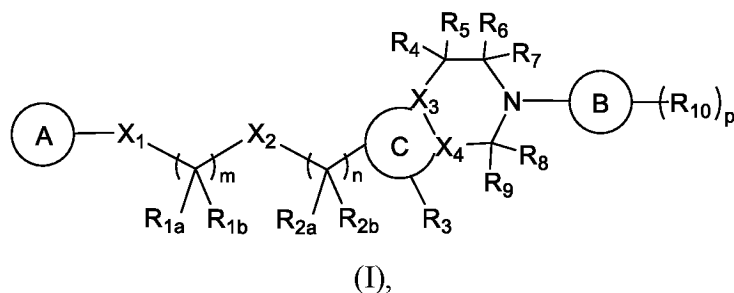
Соответствующее количество соединения загружали и готовили в виде чистого и прозрачного раствора 1 мг/мл с использованием 5% ДМСО + 30% HP-β-CD. После голодания в течение ночи самцам мышей ICR давали 30 мг/кг путем внутрижелудочного введения, и кровь собирали из яремного сплетения в разные моменты времени 0 мин, 5 мин, 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч и 24 ч. После антикоагулянтной терапии при помощи EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота)-K2 плазму отделяли путем центрифугирования, и концентрацию исходного лекарственного средства в плазме определяли с помощью ЖХ/МС/МС.

Результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению показали значительно лучшие фармакокинетические характеристики на мышах, чем пример для сравнения.

Хотя конкретные воплощения настоящего изобретения описаны подробно в описании, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что описанные выше воплощения являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение, и, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от принципов настоящего изобретения, и технические схемы, вытекающие из этих изменений и модификаций, также оказываются в объеме защиты формулы изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение:



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

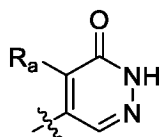
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

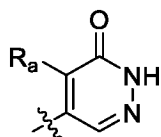
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



А представляет собой , R<sub>a</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-5</sub>-циклоалкил, галоген или циано, где C<sub>1-6</sub>-алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

В представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

X<sub>2</sub> представляет собой O или связь;

каждый из X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> независимо представляет собой C или N;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил; или R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>-алкил, галоген или циано, где C<sub>1-6</sub>-алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

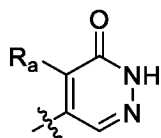
каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил; или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый R<sub>10</sub> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, CONR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>, галоген, циано, S(O)<sub>2</sub>R<sub>10c</sub>, SR<sub>10d</sub> или 3-5-членный циклоалкил, где C<sub>1-6</sub>-алкил и C<sub>1-6</sub>-алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из R<sub>10a</sub>, R<sub>10b</sub>, R<sub>10c</sub> и R<sub>10d</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;



А представляет собой , R<sub>a</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>3-5</sub>-циклоалкил,



галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

В представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

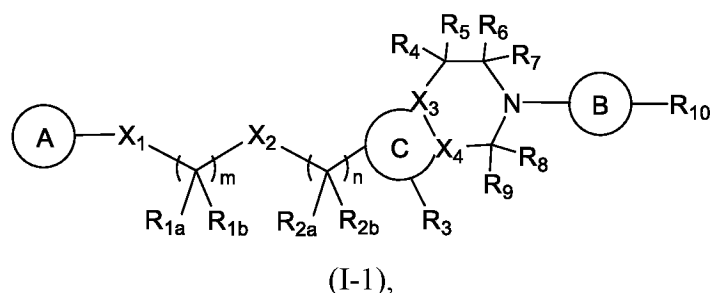
С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-1):



где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> независимо представляет собой C или N;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>-алкил или галоген, где C<sub>1-6</sub>-алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

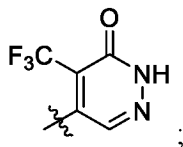
каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

R<sub>10</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси, циано или SR<sub>10d</sub>, где C<sub>1-6</sub>-алкил и C<sub>1-6</sub>-алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

R<sub>10d</sub> представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>-алкил;



A представляет собой

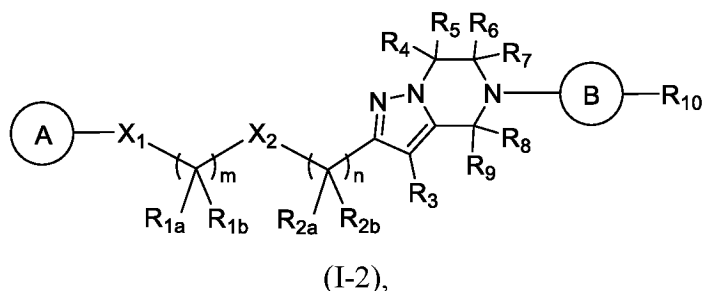
B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-2):



где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>алкил или галоген, и C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

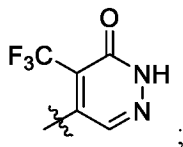
каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

R<sub>10</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>алкокси, циано или SR<sub>10a</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

R<sub>10a</sub> представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;



А представляет собой

В представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

**5.** Соединение по п. 4 или его стереоизомер, или дейтерированное соединение, где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>алкил или галоген, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

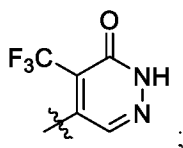
каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил, или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

R<sub>10</sub> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, циано или SR<sub>10d</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

R<sub>10d</sub> представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;



А представляет собой

В представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

**6.** Соединение по п. 5 или его стереоизомер, или дейтерированное соединение, где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо выбран из H, D или C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо выбран из H, D или C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>алкил или галоген, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен

галогенами в количестве от 1 до 3;

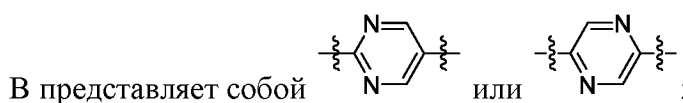
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или D;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$  или  $SR_{10a}$ ;

$R_{10a}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

7. Соединение по п. 6 или его стереоизомер, или дейтерированное соединение, где:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-3}$ -алкила;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо выбран из H, D или  $C_{1-3}$ -алкила;

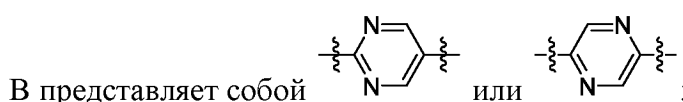
$R_3$  выбран из H, D или  $CF_3$ ;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо выбран из H или D;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо выбран из H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо выбран из H или D;

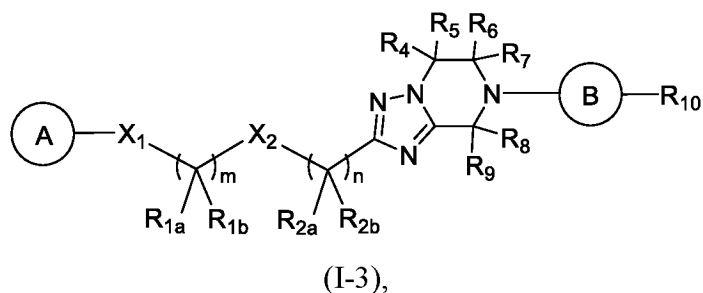
$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$ ;



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-3):



где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

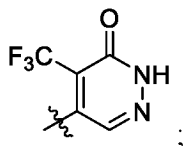
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси, циано или  $SR_{10a}$ , где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10a}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



A представляет собой

B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

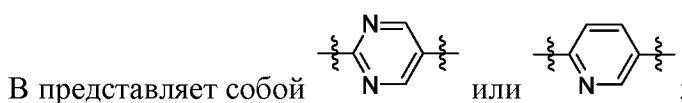
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил, циано или  $SR_{10d}$ , где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

$R_{10d}$  представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.

**10.** Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-3}$ -алкил;

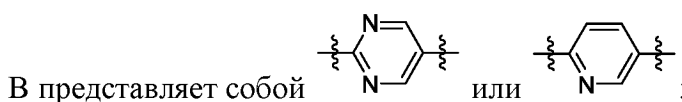
каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или D;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или D;

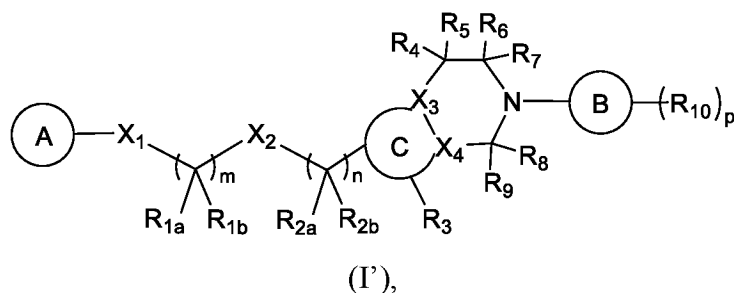
$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$ ;



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1 или 2.

**11.** Соединение формулы (I') или его стереоизомер:



где:

$X_1$  представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

$X_3$  и  $X_4$  представляют собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

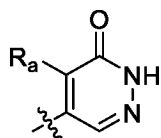
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

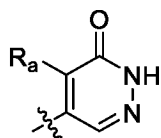
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой галоген-замещенный  $C_{1-6}$ алкил, галоген-замещенный  $C_{1-6}$ алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;



A представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

B представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

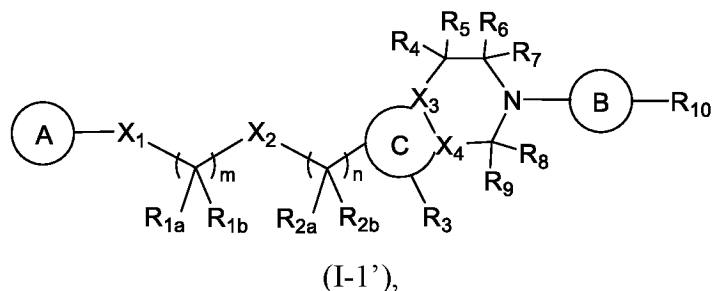
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3;

n равен 0, 1, 2 или 3; и

r равен 0, 1, 2 или 3.

12. Соединение по п. 11 или его стереоизомер, где соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-1'):



где:

X<sub>1</sub> представляет собой NH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

X<sub>2</sub> представляет собой O или связь;

каждый из X<sub>3</sub> и X<sub>4</sub> независимо представляет собой C или N;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

R<sub>3</sub> представляет собой H, D, C<sub>1-6</sub>алкил, галоген или циано, где C<sub>1-6</sub>алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

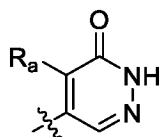
каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода;

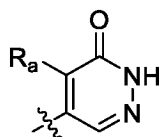
каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют =O у связанного с ними атома углерода; или R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

R<sub>10</sub> представляет собой галоген-замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, CONR<sub>10a</sub>R<sub>10b</sub>, циано или 3-5-членный циклоалкил;

каждый из R<sub>10a</sub> и R<sub>10b</sub> независимо представляет собой H, D или C<sub>1-6</sub>алкил;





A представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

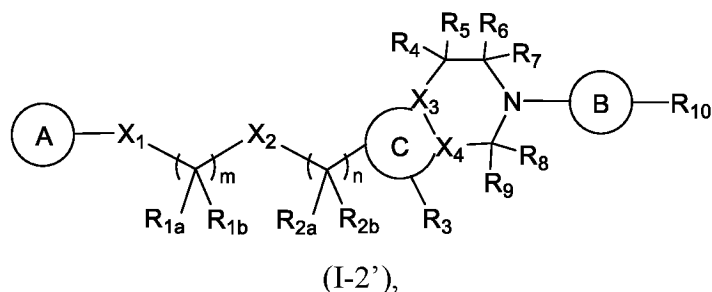
B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

13. Соединение формулы (I-2') или его стереоизомер:



где:

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O или связь;

$X_3$  и  $X_4$  представляют собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

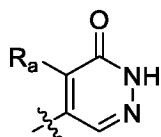
$R_3$  представляет собой H,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

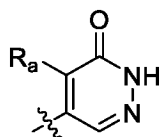
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_6$  и  $R_7$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$ , циано или 3-5-членный циклоалкил;



A представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

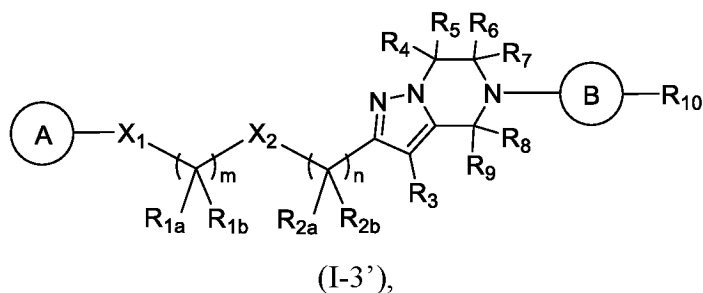
B представляет собой 5-6-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

14. Соединение по п. 11 или его стереоизомер, где соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-3')



где

$X_1$  представляет собой NH;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  возможно образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

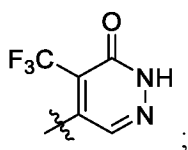
$R_3$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

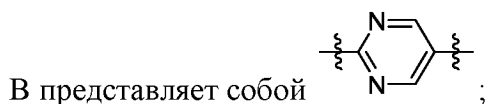
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R_{10}$  представляет собой  $CF_3$  или 3-5-членный циклоалкил;



A представляет собой



m равен 1, 2 или 3; и

n равен 0, 1, 2 или 3.

**15.** Соединение по п. 13 или его стереоизомер, где

X<sub>1</sub> представляет собой NH;

X<sub>2</sub> представляет собой O;

каждый из R<sub>1a</sub> и R<sub>1b</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>2a</sub> и R<sub>2b</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

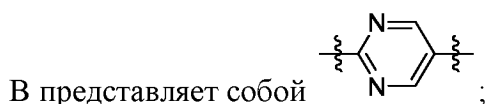
R<sub>3</sub> представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый из R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил;

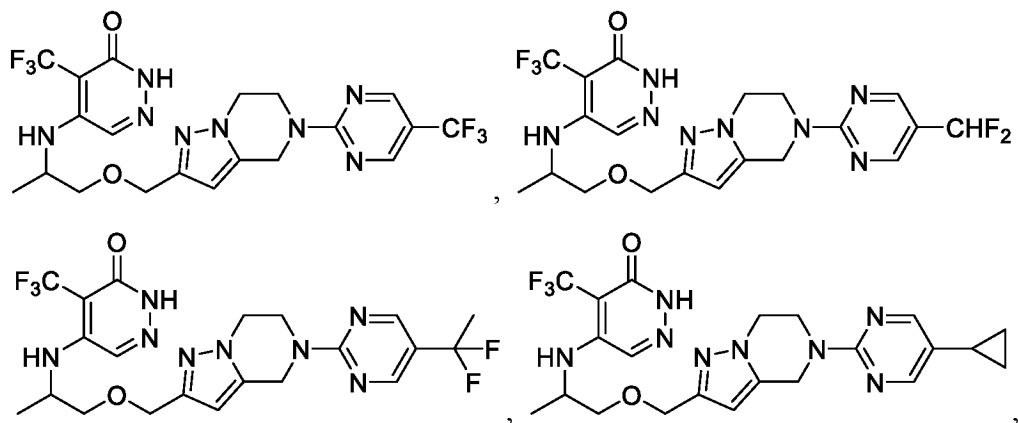
R<sub>10</sub> представляет собой CF<sub>3</sub> или 3-5-членный циклоалкил;

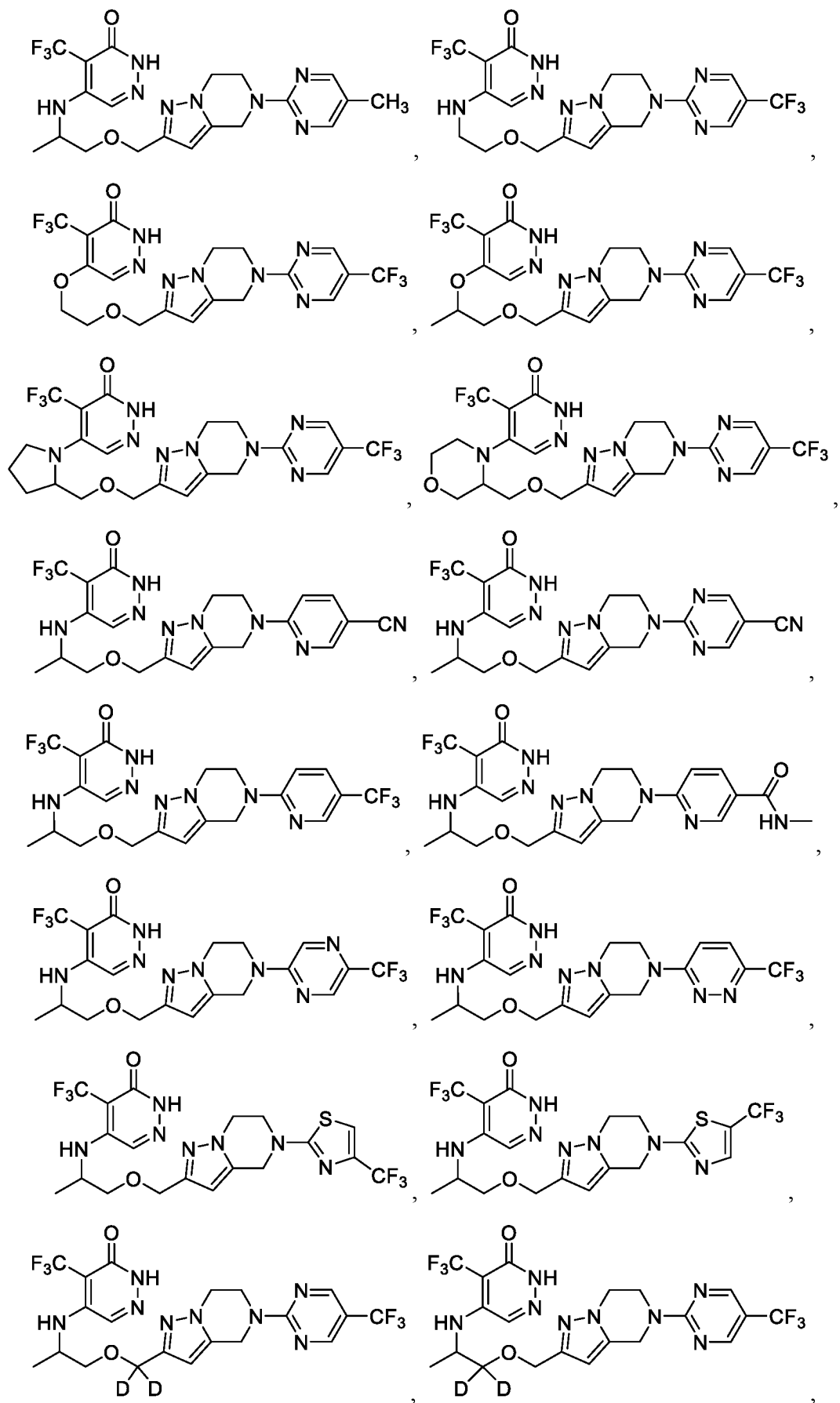


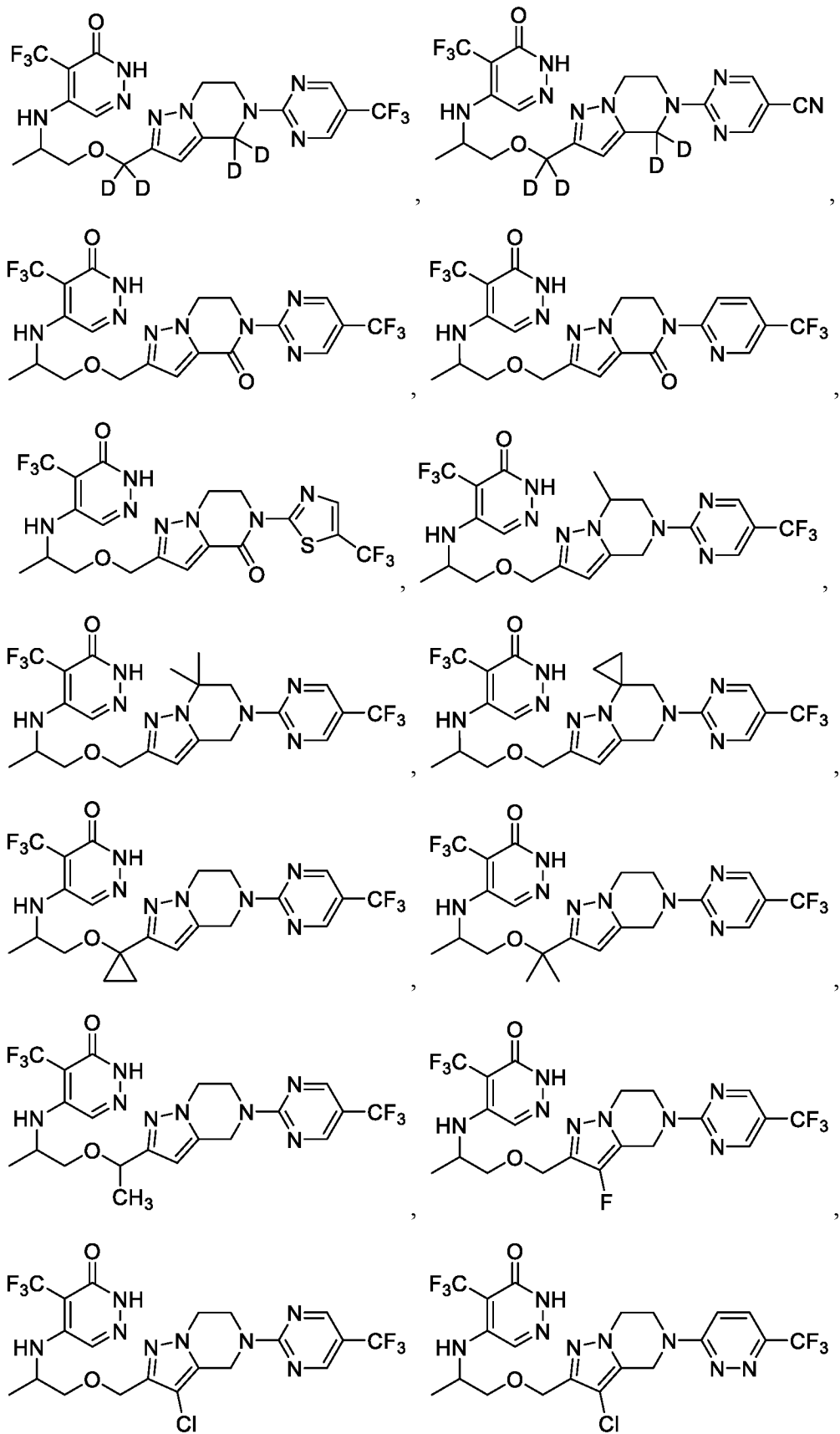
m равен 1 или 2; и

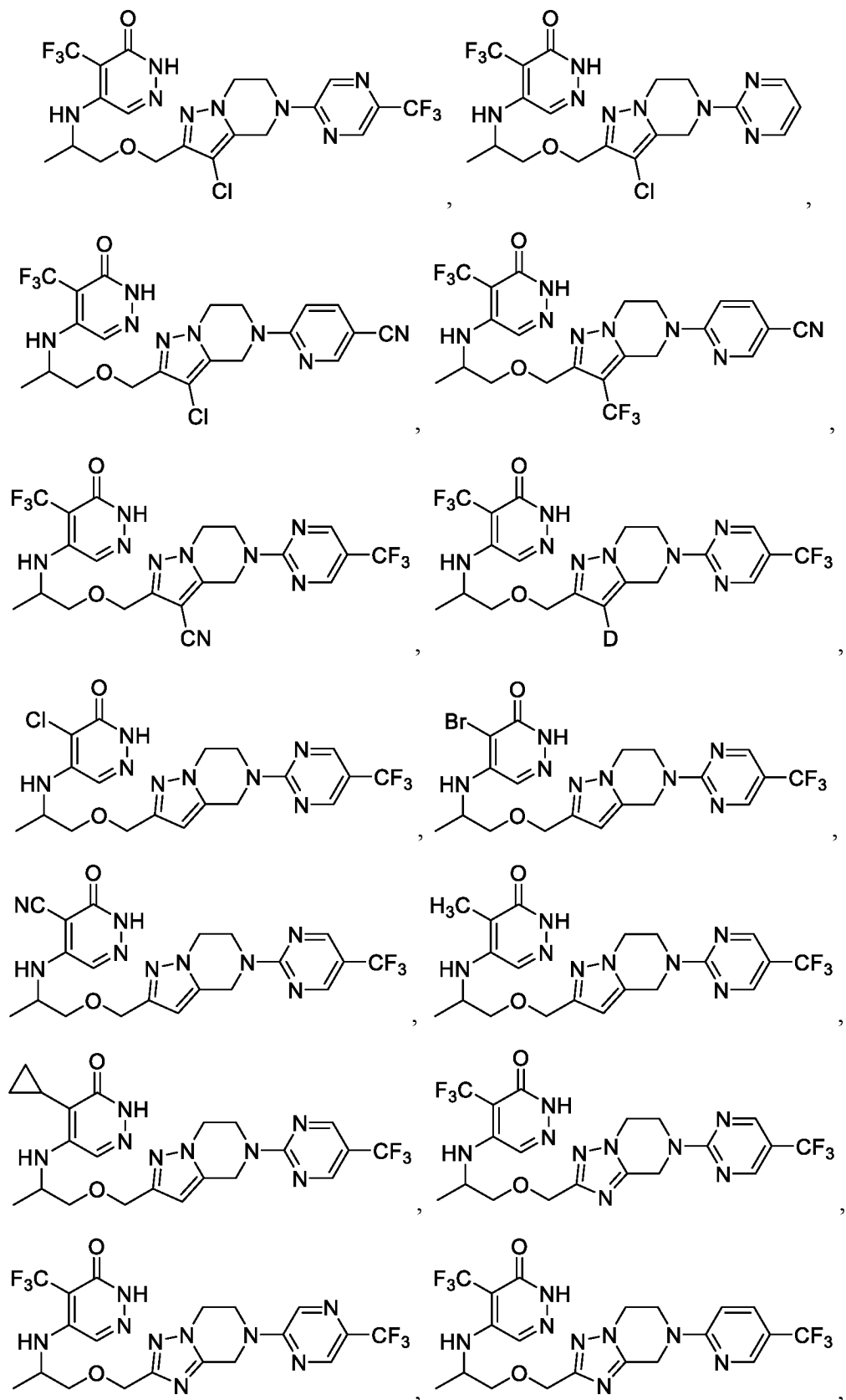
n равен 0 или 1.

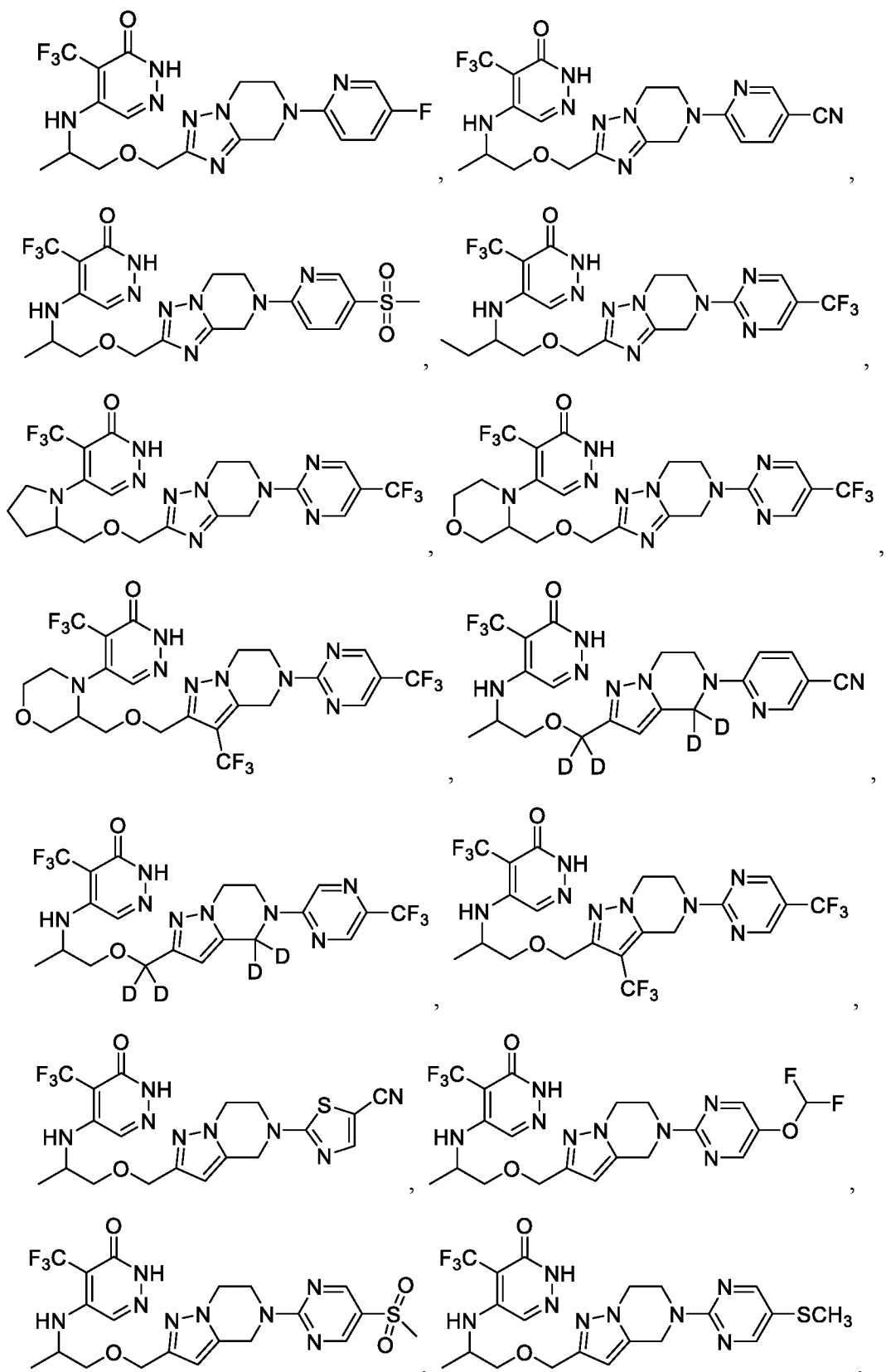
**16.** Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где соединение имеет следующую структуру:

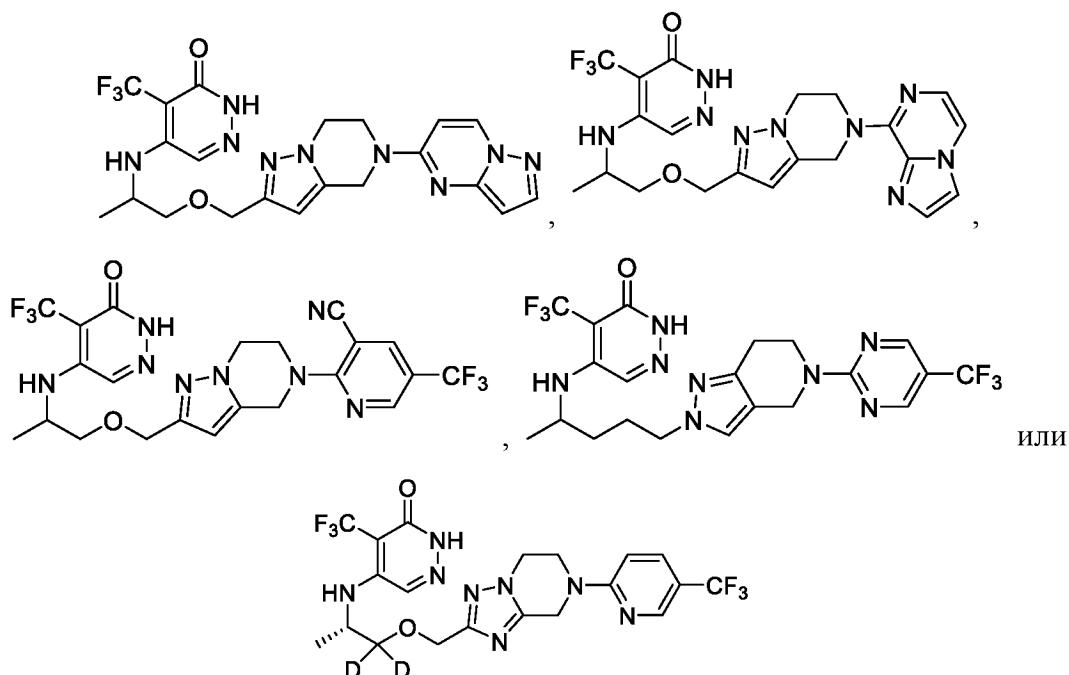










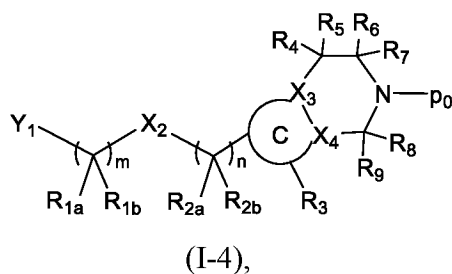


**17. Фармацевтическая композиция, содержащая:**

- (1) соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер или дейтерированное соединение;
- (2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

**18. Применение соединения по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемой соли, стереоизомера или дейтерированного соединения, или фармацевтической композиции по п. 17 в изготовлении противоопухолевого лекарственного средства.**

**19. Промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-4):**



где:

Y<sub>1</sub> представляет собой -NH<sub>2</sub>, -OH, -NHP<sub>1</sub> или 4-6-членный гетероцикл, содержащий



гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$R_1$  представляет собой амино-защитную группу, предпочтительно -Woc;

$R_0$  представляет собой H или амино-защитную группу, где амино-защитная группа предпочтительно представляет собой -PMB (*para*-метоксибензил);

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

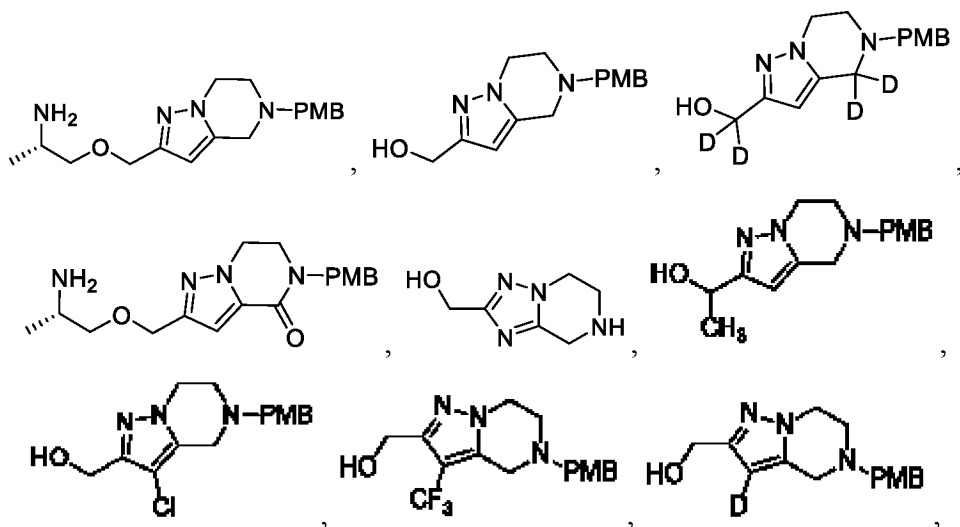
каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

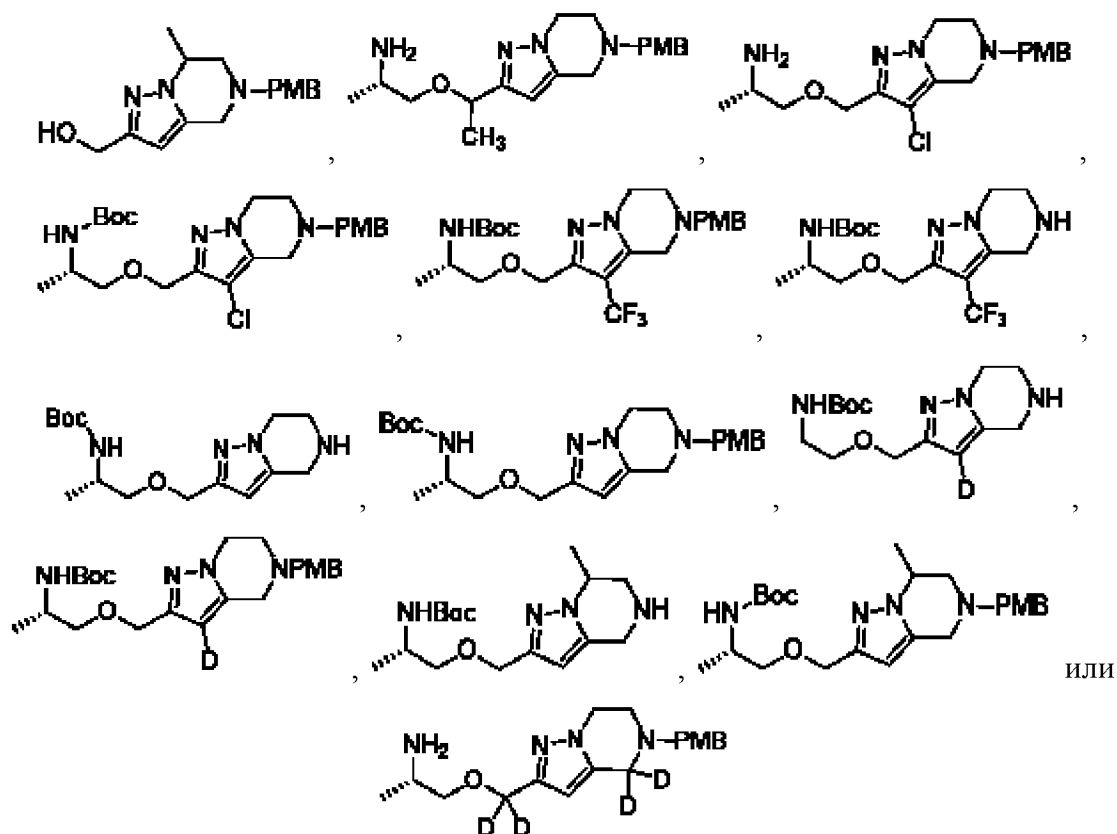
C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

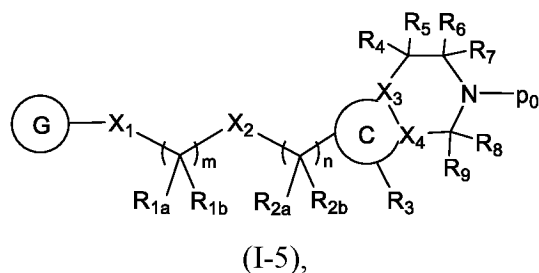
n равен 0, 1, 2 или 3.

**20.** Промежуточное соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет следующую структуру:





21. Промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-5):



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$P_0$  представляет собой H или amino-защитную группу, где amino-защитная группа предпочтительно представляет собой -PMB;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

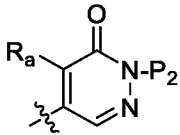
каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

G представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_3$ -циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

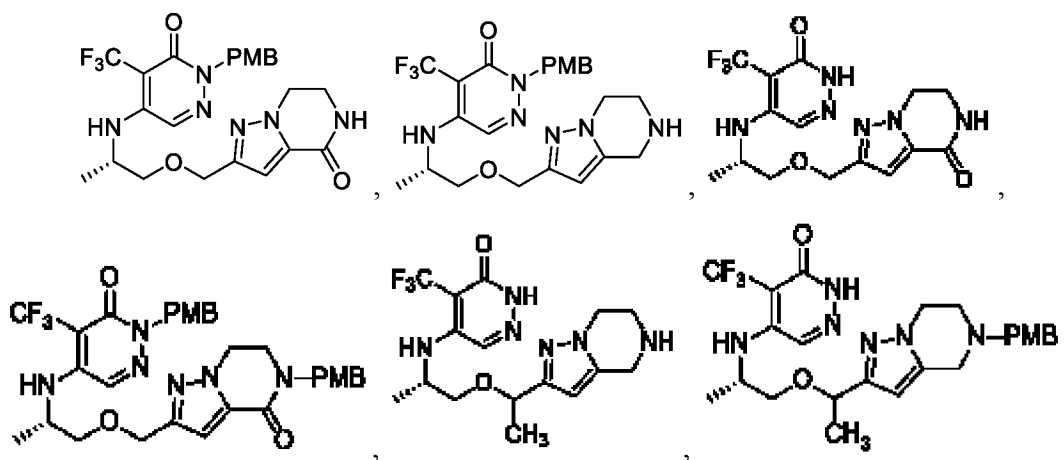
$P_2$  представляет собой H или amino-защитную группу, где amino-защитная группа предпочтительно представляет собой -SEM (2-(триметилсилил)этоксиметил) или -PMB;

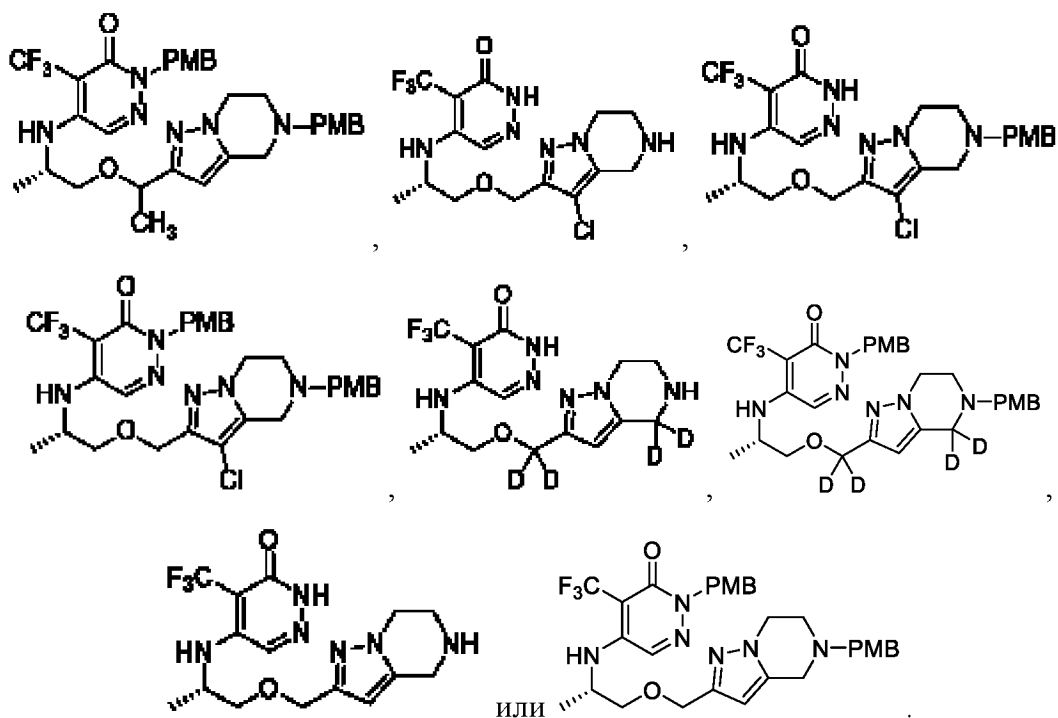
S представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

m равен 1, 2 или 3; и

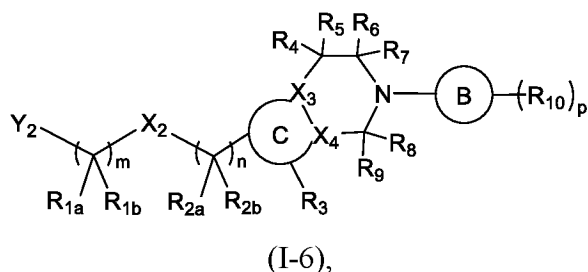
n равен 0, 1, 2 или 3.

**22.** Промежуточное соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет следующую структуру:





23. Промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-6):



где:

$Y_2$  представляет собой  $NHR_Y$ , OH или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$R_Y$  представляет собой H или amino-защитную группу, где amino-защитная группа предпочтительно представляет собой -Boc;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ алкил возможно

замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ алкил;

$B$  представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

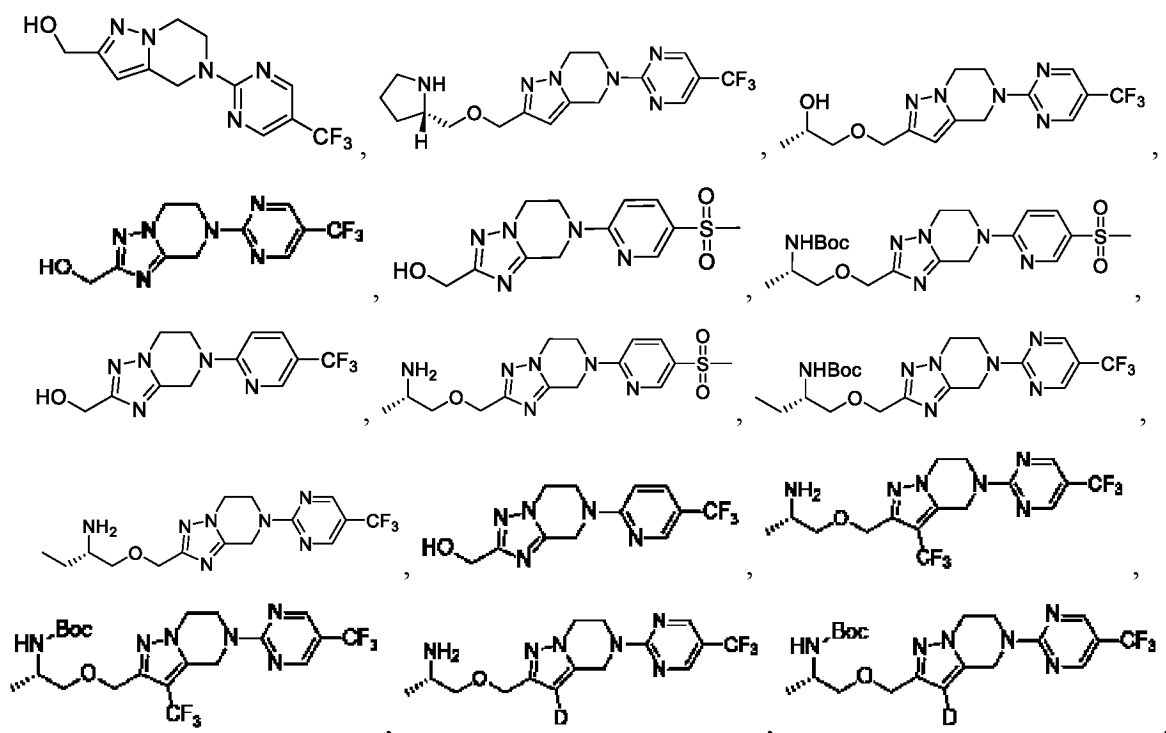
$C$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

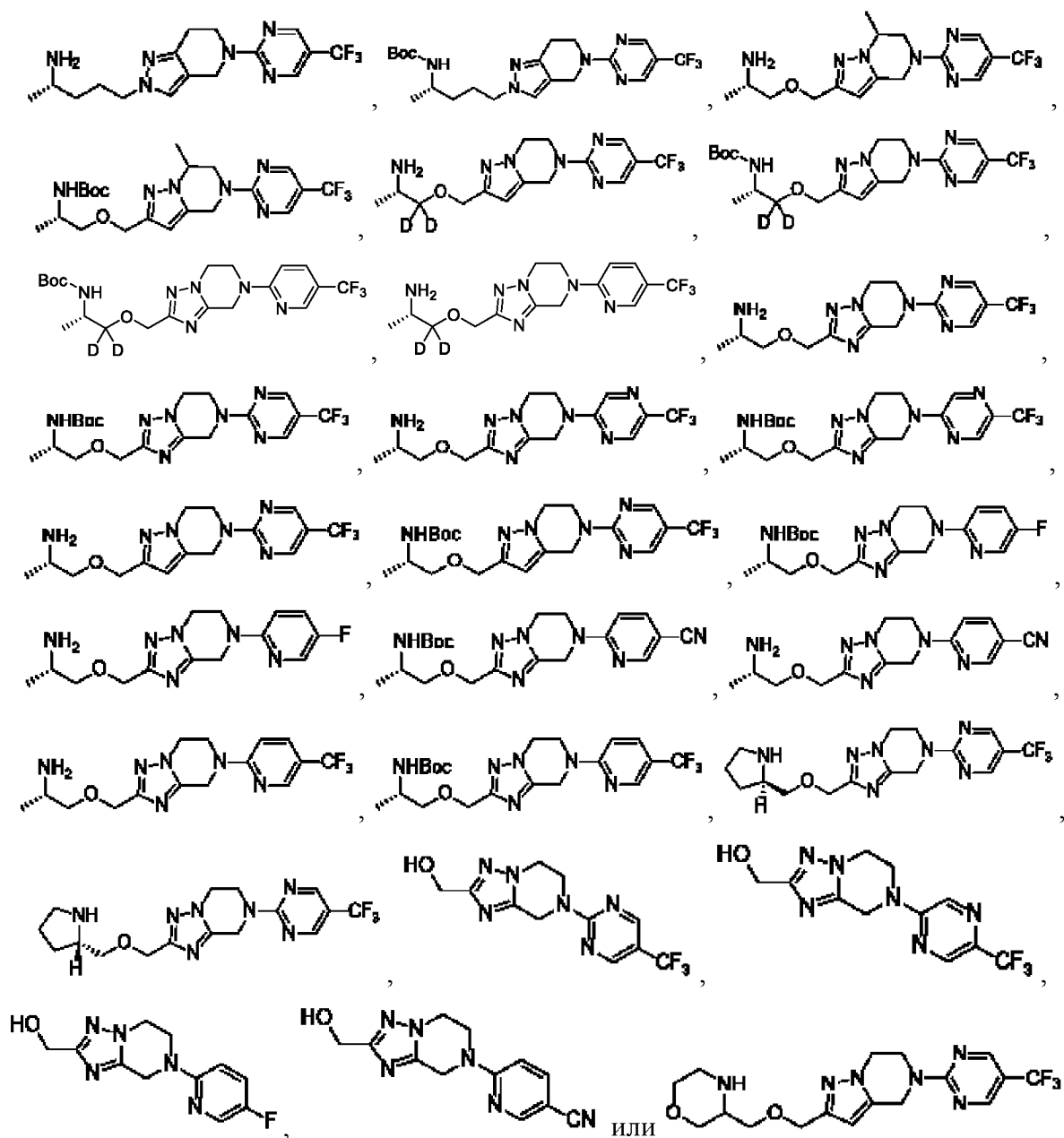
$m$  равен 1, 2 или 3;

$n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

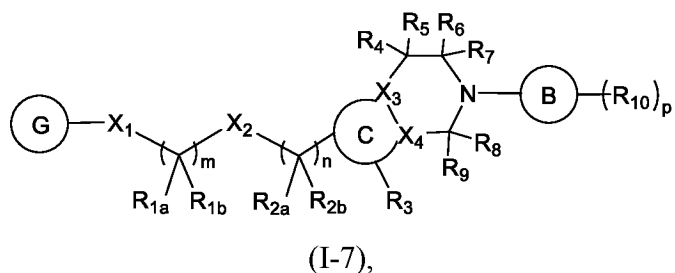
$r$  равен 0, 1, 2 или 3.

**24.** Промежуточное соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет следующую структуру:





25. Промежуточное соединение для получения соединения формулы (I), (I-1), (I-2), (I-3), (I'), (I-1'), (I-2') или (I-3') или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет структуру в соответствии с формулой (I-7):



где:

$X_1$  представляет собой NH, O или 4-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N и O;

$X_2$  представляет собой O или связь;

каждый из  $X_3$  и  $X_4$  независимо представляет собой C или N;

каждый из  $R_{1a}$  и  $R_{1b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_{2a}$  и  $R_{2b}$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

$R_3$  представляет собой H, D,  $C_{1-6}$ -алкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

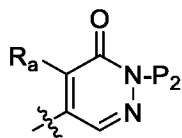
каждый из  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_4$  и  $R_5$  образуют 3-5-членный циклоалкил вместе со связанным с ними атомом углерода;

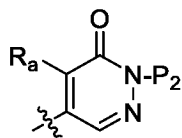
каждый из  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;

каждый из  $R_8$  и  $R_9$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил; или  $R_8$  и  $R_9$  образуют =O у связанного с ними атома углерода;

каждый  $R_{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси,  $CONR_{10a}R_{10b}$ , галоген, циано,  $S(O)_2R_{10c}$ ,  $SR_{10d}$  или 3-5-членный циклоалкил, где  $C_{1-6}$ -алкил и  $C_{1-6}$ -алкокси возможно замещены галогенами в количестве от 1 до 3;

каждый из  $R_{10a}$ ,  $R_{10b}$ ,  $R_{10c}$  и  $R_{10d}$  независимо представляет собой H, D или  $C_{1-6}$ -алкил;



$G$  представляет собой ,  $R_a$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-5}$ -циклоалкил, галоген или циано, где  $C_{1-6}$ -алкил возможно замещен галогенами в количестве от 1 до 3;

$P_2$  представляет собой амино-защитную группу, предпочтительно -SEM или -PMB;

$B$  представляет собой 5-10-членный карбоцикл или гетероцикл, содержащий гетероатомы в количестве от 1 до 3, выбранные из N, O и S;

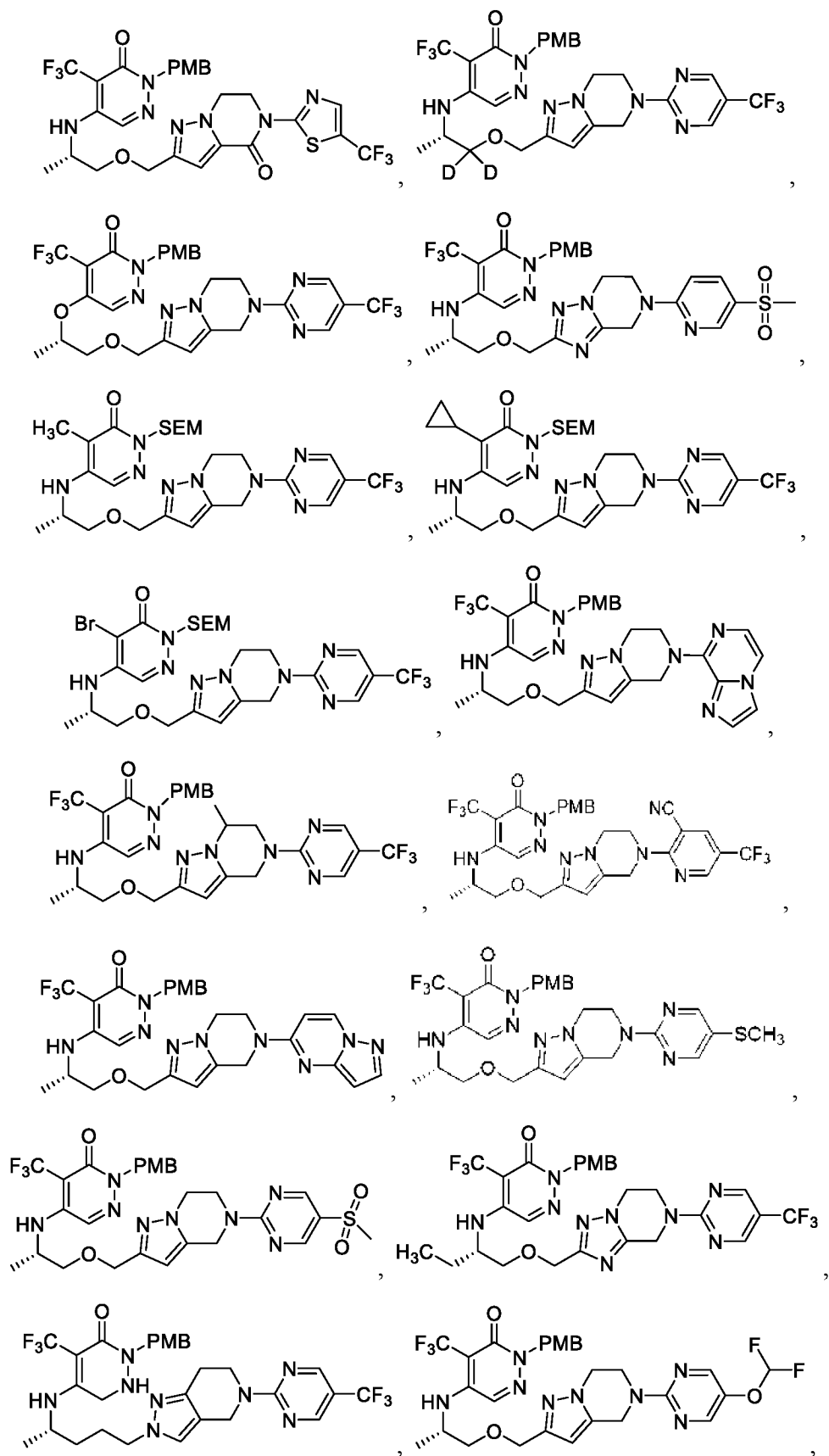
$C$  представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий гетероатомы N в количестве от 1 до 3;

$m$  равен 1, 2 или 3;

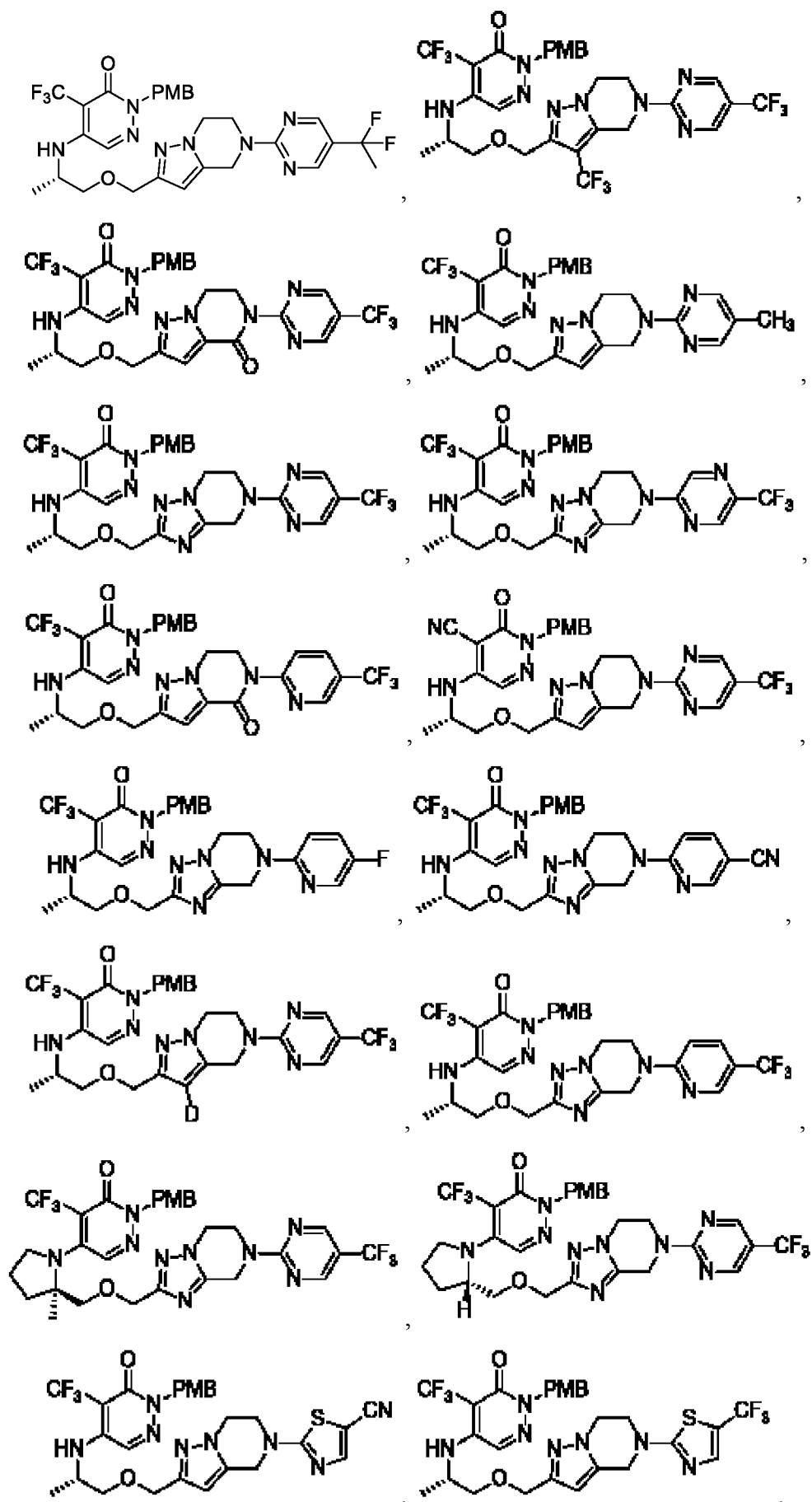
$n$  равен 0, 1, 2 или 3; и

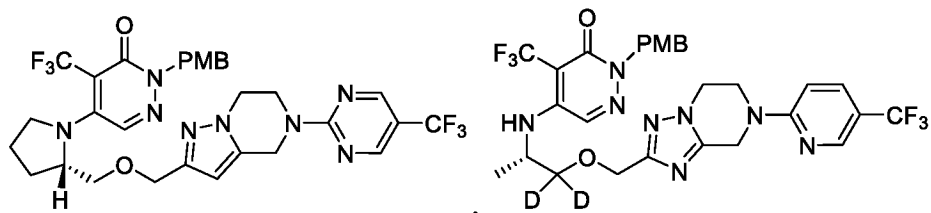
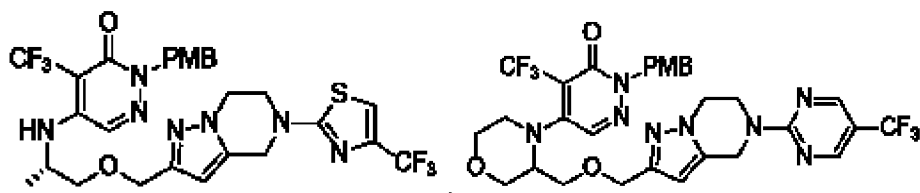
$r$  равен 0, 1, 2 или 3.

**26.** Промежуточное соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, стереоизомер или дейтерированное соединение, где промежуточное соединение имеет следующую структуру:









ИЛИ

