

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490178 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.17

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.07.26

(54) 8-ОКСА-3-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ ИХ СОЛИ,
СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110860428.3; 202210779302.8

(72) Изобретатель:
Чэн Яобан, Хуан Яфэй, Чжоу Цзюань,
Ван Юнхуэй, Чэнь Уайатт Вэй (CN)

(32) 2021.07.27; 2022.07.01

(33) CN

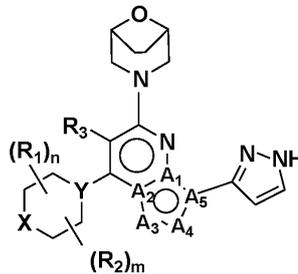
(86) PCT/CN2022/107932

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(87) WO 2023/005928 2023.02.02

(71) Заявитель:
ЛИТТДД МЕДИСИНС ЛТД (CN)

(57) Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии, в частности к группе соединений 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана формулы (I), используемых в качестве ингибитора ATR, способу их получения, их содержащим фармацевтическим композициям и их использованию при лечении или профилактике заболеваний, связанных с ATR.



202490178

A1

A1

202490178

8-ОКСА-3-АЗАБИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЛИ ИХ СОЛИ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Настоящая заявка заявляет о приоритете и преимуществе китайской патентной
5 заявки № 202110860428.3 с датой подачи 27 июля 2021 г. и китайской патентной заявки №
202210779302.8 с датой подачи 1 июля 2022 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к области медицинской химии, в частности,
относится к группе соединений 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана, полезных в качестве
10 ингибиторов АTR, способам их получения, содержащим их фармацевтическим
композициям и их применению для лечения или предотвращения заболеваний, связанных
с АTR.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Клетки человека постоянно подвергаются повреждениям ДНК из-за факторов
15 окружающей среды, таких как ультрафиолетовое излучение, рентгеновские лучи, и
эндогенных факторов, таких как активные формы кислорода. В раковых клетках,
управляемых онкогенными факторами либо экзогенно индуцированными повреждающими
ДНК лекарствами или ионизирующим излучением (ИИ), существует относительно высокий
уровень стресса репликации ДНК (отличительный признак рака), при этом устойчивый
20 стресс репликации приводит к разрыву ДНК, заставляя опухолевые клетки испытывать
более серьезное повреждение ДНК. Повреждение и стресс репликации ДНК являются
основным источником нестабильности генома.

[0004] Повреждение ДНК, если оно достаточно велико и не устранено, приведет к

высокой токсичности для клеток и их гибели. Чтобы обеспечить целостность эукариотического генома, был использован ряд биологических путей, совместно называемых DDR (реакция на повреждение ДНК), предназначенных для выявления, сигнализации и восстановления повреждений ДНК. ATR (мутация телеангиэктатической атаксии и киназа, связанная с Rad3), ATM (мутированная киназа телеангиэктатической атаксии) и DNA-ПК (ДНК-зависимая протеинкиназа) являются ключевыми компонентами DDR, которые функционируют для восстановления повреждений ДНК, реагируя на различные повреждения ДНК, из которых ATM и DNA-ПК в основном реагируют на двухцепочечные разрывы ДНК, а ATR главным образом реагирует на стресс репликации.

5 [0005] ATR является членом семейства белков фосфатидилинозитолкиназ-ассоциированных киназ (PIKK), и его основной мишенью является CHK1. Когда ATR активируется различными повреждениями, особенно стрессом репликации ДНК, ATR передает сигналы повреждения ДНК посредством фосфорилирования CHK1, останавливая клеточный цикл на S-фазе или G2/M, восстанавливая повреждение, снимая стресс репликации клеток и, таким образом, возобновляя репликацию после снятия стресса.

15 [0006] По сравнению со здоровыми пролиферирующими клетками, опухолевые клетки имеют более серьезные повреждения ДНК и стресс репликации, и в большей степени зависят от восстановления ДНК для репликации и выживания, а также для поддержания клеточного деления. Следовательно, функция репарации опухолевых клеток может быть ингибирована путем ингибирования ATR, что приводит к увеличению повреждения ДНК и стрессу репликации, которые не могут быть восстановлены, и в конечном итоге приводит к гибели опухолевых клеток, при этом не затрагивая или в меньшей степени затрагивая здоровые пролиферирующие клетки, что составляет основу для применения ингибиторов ATR при лечении рака. Также в последние годы ингибирование ATR считается важным

20

25 подходом к лечению рака.

[0007] Стандартные методы лечения рака, такие как лучевая терапия или химиотерапия, оказывают терапевтический эффект, вызывая повреждение ДНК, что особенно токсично для пролиферирующих клеток, а наличие механизмов восстановления повреждений ДНК ограничивает эффективность этих методов лечения, что приводит к устойчивости к химиотерапевтическим препаратам или препаратам лучевой терапии. Ингибируя ATR,

30

увеличивая стресс репликации и увеличивая повреждение ДНК, можно повышать чувствительность опухолевых клеток к этим лекарственным средствам индуцированного повреждения ДНК, что помогает преодолевать лекарственную устойчивость к препаратам лучевой терапии или химиотерапии из-за восстановления повреждений, а ингибирование

5 ATR можно использовать для лечения пациентов с опухолями с генными мутациями или резистентностью к химиотерапии, а также для снижения доз химиотерапии или лучевой терапии, тем самым снижая токсичность для систем крови и органов желудочно-кишечного тракта.

[0008] Следовательно, для раковых клеток с повышенным стрессом репликации или

10 других раковых клеток с нарушенной или дефектной активностью пути восстановления повреждений ДНК можно использовать ингибиторы ATR для повышения стресса репликации и индукции гибели опухолевых клеток. Действительно, исследования показали синтетическую летальность ингибиторов ATR для опухолей с мутацией p53 или опухолей, которые потеряли функцию ATM, и они обладают синергией при сочетании с различными

15 химиотерапевтическими веществами, индуцирующими стресс репликации / повреждение ДНК, такими как препараты платины, ионизирующее излучение и ингибиторы PARP.

[0009] Кроме того, ингибирование ATR может также предотвращать возникновение рака, поскольку ATR также является важным участником контрольных точек повреждения ДНК, а ингибирование ATR будет ограничивать амплификацию клеток протокарциномы,

20 вызванную активацией онкогена.

[0010] В последние годы были разработаны некоторые ингибиторы ATR (например, WO2017202748, CN111848605A, WO2020087170, WO2020049017). Однако разработка новых мощных ингибиторов ATR всё еще очень сложна. Высокая степень идентичности семейства киназ PI3K с родственными липидкиназами, такими как фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3KS) и mTOR, увеличивает риск ингибирования других киназ, что может

25 повышать токсичность или нивелировать терапевтические эффекты ингибирования ATR; кроме того, применение некоторых ингибиторов ATR также ограничено физико-химическими свойствами, фармакокинетическими свойствами и лекарственным взаимодействием.

30 **[0011]** Таким образом, в данной области всё еще существует потребность в новых

селективных ингибиторах АТR с повышенной ингибирующей активностью к АТR, особенно с улучшенными физико-химическими свойствами, улучшенной метаболической стабильностью, улучшенными фармакокинетическими свойствами (доступность для перорального приема) и/или минимальным ингибированием СYP450.

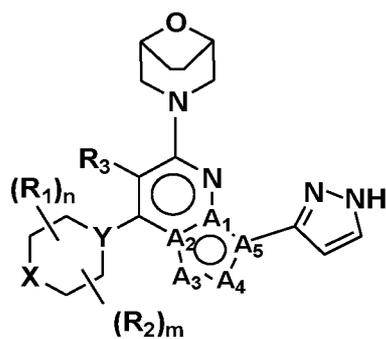
5

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В результате исследований авторы настоящего изобретения установили, что соединения по настоящему изобретению проявляют удовлетворительную ингибирующую активность к АТR и демонстрируют хорошую эффективность в фармакокинетических экспериментах *in vivo* и/или *in vitro*, что указывает на улучшенную пригодность для разработки лекарственных средств и повышенную биодоступность. Таким образом, соединениями по настоящему изобретению могут не только достигаться цели предотвращения или лечения заболеваний, связанных с АТR, но также ожидается, что полученное лекарственное средство будет иметь улучшенную абсорбцию, повышенную терапевтическую эффективность в той же дозе или обеспечивать такую же терапевтическую эффективность при меньшей дозе и/или уменьшать возможные побочные эффекты. Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений по настоящему изобретению при получении лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, связанных с АТR, фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и способов предотвращения и/или лечения заболеваний, связанных с АТR, путем введения соединений.

10
15
20

[0013] Соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения в данном документе предложено соединение формулы (I), его стереоизомер, таутомер, стабильный изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или сольват:



(I)

[0014] при этом определение каждой группы такое, как описано в подробном описании изобретения.

[0015] В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), его стереоизомер, таутомер, стабильный изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль или сольват, обладающие ингибирующей активностью ATR, для применения в качестве лекарственного средства, особенно для использования в качестве ингибитора ATR для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с ATR.

[0016] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В конкретном аспекте фармацевтическая композиция может дополнительно содержать другой (-ие) терапевтически активный (-ые) ингредиент (-ы), подходящий (-е) для применения в комбинации с соединением по настоящему изобретению. В конкретном аспекте в данном документе предложен фармацевтический комбинированный препарат, такой как набор, содержащий соединение по настоящему изобретению и дополнительное активное вещество.

[0017] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей его, для профилактики или лечения связанных с ATR заболеваний у млекопитающих, особенно у людей.

[0018] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложен способ ингибирования ATR *in vivo* или *in vitro*, при этом способ включает приведение указанного ATR в контакт с эффективным количеством соединения по настоящему изобретению.

[0019] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложен

способ предотвращения или лечения связанных с АТР заболеваний у индивидуума, такого как млекопитающее, в частности у человека, включающий введение эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как раскрыто в данном документе.

5 [0020] В другом аспекте настоящего изобретения в данном документе предложено применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как описано выше, при производстве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, связанных с АТР.

[0021] В дополнительных аспектах в данном документе предложен способ синтеза
10 соединения по настоящему изобретению, при этом репрезентативные схемы и пути синтеза описаны ниже.

[0022] Другие цели и преимущества настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области после прочтения последующих подробных описаний.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

15 [0023] **Определения**

[0024] Если не указано иное, термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения. Конкретные термины или фразы без конкретных определений не следует признавать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с обычным значением в данной области и в сочетании с контекстом
20 настоящего документа.

[0025] Многие группы, определенные в данном документе, необязательно замещены, и список заместителей, представленный в этом разделе определений, является только иллюстративным, а не исчерпывающим, и не предназначен для ограничения заместителей, определенных в других местах этого описания и формулы изобретения.

25 [0026] Термин «лечение» или «терапия», используемый в данном документе, относится к введению одного или большего количества соединений по настоящему изобретению, как описано в данном документе, субъекту, например млекопитающему, например человеку, страдающему или имеющему симптомы заболевания, для лечения, облегчения или

воздействия на заболевание или симптомы заболевания. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание представляет собой заболевание, связанное с ATR, как определено ниже, особенно опухоль или рак.

5 [0027] Термин «профилактика» или «предотвращение», используемый в данном документе, хорошо известен в данной области и относится к введению одного или большего количества соединений по настоящему изобретению субъекту, например млекопитающему, например человеку, предположительно страдающему или восприимчивому к заболеванию, связанному с ATR, согласно определению в данном документе, особенно к раку или опухоли, с целью снижения риска возникновения указанных заболеваний. Термин
10 «профилактика» или «предотвращение» включает применение соединения по настоящему изобретению до того, как будут диагностированы или определены какие-либо клинические и/или патологические симптомы.

[0028] Термины «ингибировать» и «снижать» или любой вариант этих терминов, как они используются в данном документе, относятся к способности биологически активного
15 вещества снижать сигнальную активность интересующей мишени посредством прямого или непрямого взаимодействия с мишенью, и относятся к любому измеримому снижению или полному ингибированию активности мишени. Например, это может быть снижение активности (например, активности ATR) на около или по меньшей мере около 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%,
20 99% или более, или любой диапазон, который можно получать из этих значений, по сравнению с обычными условиями.

[0029] Термин «селективное ингибирование», используемый в данном документе, относится к способности биологически активного вещества преимущественно снижать сигнальную активность интересующей мишени по сравнению с нецелевой сигнальной
25 активностью путем прямого или косвенного взаимодействия с мишенью. Что касается соединения по настоящему изобретению, оно может избирательно ингибировать активность ATR по сравнению с другими киназами, такими как семейство киназ PI3K и соответствующей липидкиназой, например фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3KS), и mTOR, которые имеют высокую идентичность, тем самым снижая токсичность, или
30 нивелируя ингибирующий эффект ATR, вызванный одновременным действием на другие

киназы. Например, по сравнению с таковым для другой специфической киназы, настоящее изобретение имеет по меньшей мере на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% или более, или любой диапазон, который можно получить из этих значений, большую ингибирующую активность, или
5 имеет по меньшей мере 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 10-, 25-, 50-, 100-, 250- или 500-кратно большую активность в отношении ATR по сравнению с активностью в отношении другой специфической киназы.

[0030] Термин «рак» или «опухоль», используемый в данном документе, относится к
10 росту и пролиферации неопластических клеток, как злокачественных, так и доброкачественных, а также ко всем предраковым клеткам, а также раковым клеткам и тканям. Для соединений, методов, фармацевтических композиций, фармацевтических комбинаций и применений по настоящему изобретению рак или опухоль включает, помимо прочего, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную
15 карциному, аденокарциному, рак потовых желез, рак сальных желез, рак легких, лейкоз, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак шейки матки, рак яичек, рак кожи, рак прямой кишки, рак щитовидной железы, рак почек, рак матки, пемфигоидный рак, рак печени, неврому слухового нерва, олигодендроглиому, (спинномозговую) менингиому, нейробластому, рак глаза.

[0031] Соответственно, «противораковый эффект» или «противоопухолевый эффект»,
20 как описано в данном документе, включает, помимо прочего, влияние на частоту ответа, время до прогрессирования заболевания и частоту выживаемости. Противоопухолевые эффекты соединений по настоящему изобретению, а также их медицинское применение и методы включают, помимо прочего, ингибирование роста опухоли, задержку роста опухоли, регресс опухолей, уменьшение опухолей, продление времени до повторного роста опухоли
25 после прекращения лечения, замедление прогрессирования заболевания, а также включают предотвращение онкогенеза.

[0032] Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в данном документе, относится к количеству, которое при введении индивидууму для лечения
30 заболевания является достаточным для того, чтобы уменьшать или полностью облегчать

симптомы или другие вредные последствия расстройства; обращать вспять, полностью останавливать или замедлять прогрессирующее расстройство; или снижать риск обострения расстройства. «Эффективное количество» будет варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, массы тела и т. п. индивидуума, подлежащего лечению.

5 **[0033]** Термин «субъект» или «индивидуум», используемый в данном документе, включает человека или животное, отличное от человека. Типичные индивидуумы включают людей с заболеванием (называемых пациентами), например с заболеванием, описанным в данном документе, или обычных индивидуумов. «Животные, отличные от
10 человека» в настоящем изобретении включают всех позвоночных, таких как не млекопитающие (например, птицы, земноводные, пресмыкающиеся) и млекопитающие, такие как приматы (кроме человека), домашний скот и/или домашние животные (например, овцы, собаки, кошки, коровы, свиньи и др.).

[0034] Термин «заболевание, ассоциированное с ATR» или «заболевание, связанное с
15 ATR», используемый в данном документе, относится к заболеванию, при котором активность ATR способствует возникновению и прогрессированию заболевания, или к заболеванию, при котором ингибирование ATR будет снижать заболеваемость, уменьшать или устранять симптомы заболевания. В отношении настоящего изобретения «заболевание, связанное с ATR» предпочтительно относится к заболеванию, опосредованному ATR,
20 более предпочтительно к раку или опухоли. Как описано в данном документе, ингибиторы ATR-киназы должны иметь терапевтическую или профилактическую ценность для таких заболеваний, как: гематологические злокачественные новообразования, например лейкозы (включая хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественная миелома,
25 лимфоидные злокачественные новообразования (например, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома), миелодиспластические синдромы и солидные опухоли, такие как карциномы и саркомы и их метастазы, например рак молочной железы, рак легких (немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, плоскоклеточная карцинома, бронхиолоальвеолярная карцинома), опухоли центральной нервной системы (например,
30 глиома, дисэмбриональная диспластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная

глиобластома, смешанная глиома, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминогенная опухоль и тератома), раковые заболевания желудочно-кишечного тракта (например, рак желудка, рак пищевода, рак печени, рак желчных протоков, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы), рак кожи, меланома, рак щитовидной железы, рак костей, рак головы и шеи, рак слюнных желез, рак предстательной железы, рак яичек, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак эндометрия, рак вульвы, рак мочевого пузыря, рак почек, плоскоклеточная карцинома, саркомы (например, остеосаркома, хондросаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, карцинома тканей желудка и кишечника, желудочно-кишечная стромальная опухоль, саркома Капоши) и рак в детском возрасте (например, рабдомиосаркома и нейробластома).

[0035] Соединения по настоящему изобретению особенно полезны для лечения пациентов с раком легких, раком предстательной железы, меланомой, раком яичников, раком молочной железы, раком эндометрия, раком почек, раком желудка, саркомой, раком головы и шеи, опухолями центральной нервной системы и их метастазами, а также пациентов с острым миелоидным лейкозом.

[0036] Термин «фармацевтическая композиция» или «фармацевтический препарат», используемый в данном документе, относится к композиции, содержащей одно или большее количество соединений формулы (I) по настоящему изобретению или их стереоизомер, таутомер, производное стабильного изотопа, фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель, общепринятые в данной области, и композиция может находиться в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме.

[0037] Термин «фармацевтическая комбинация», используемый в данном документе, относится к тому, что соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими активными веществами для целей настоящего изобретения. Другое активное вещество может представлять собой одно или большее количество дополнительных соединений по настоящему изобретению или может представлять собой второе или дополнительное (например, третье) соединение, которое совместимо с соединением по настоящему изобретению (т. е. они не оказывают неблагоприятного воздействия друг на друга) или обладает активностями, дополняющими соединение по

настоящему изобретению. Такие активные вещества присутствуют в комбинации в количествах, которые эффективны для намеченной цели. Другие активные вещества можно вводить совместно с соединением по настоящему изобретению в единой фармацевтической композиции или вводить отдельно в отдельных дискретных единицах, например в форме набора, которые при раздельном введении могут вводиться одновременно или последовательно. Такое последовательное введение может быть близким или удаленным во времени.

[0038] Термин «фармацевтически приемлемый», используемый в данном документе, относится к таким молекулярным соединениям и композициям, которые были одобрены регулирующими органами в различных странах или могли бы быть одобрены ими, или перечислены в общепризнанной фармакопее для применения у животных, и, более конкретно, у людей, или при введении животным, таким как человек, в соответствующих количествах не вызывают негативных, аллергических или других нежелательных реакций.

[0039] Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель», используемый в данном документе, относится к одному или большему количеству совместимых твердых или жидких наполнителей или загустителей, которые фармакологически неактивны, совместимы с другими ингредиентами в композиции и должны быть приемлемы для введения теплокровным животным, таким как люди, для применения в качестве носителя или переносчика для соединений по настоящему изобретению в формах введения, примеры которых включают, помимо прочего, целлюлозу и ее производные (например, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, ацетат целлюлозы и т. п.), желатин, тальк, твердые смазки (например, стеарат магния), сульфат кальция, растительные масла, полиолы (например, пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т. п.), эмульгаторы (например, твины), смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и т. п.

[0040] Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном документе, относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли нетоксичны и могут представлять собой соли присоединения неорганических кислот, соли присоединения органических кислот или

соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или соли присоединения кислот, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, глюкогептановая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т. п.; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, таким как ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия, либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, *N*-метилглюкамин и т. п. Специалистам в данной области известны общие принципы и методы получения фармацевтически приемлемых солей, например, описанные у Berge et al., Pharm ScL, 66, 1-19. (1977).

[0041] Термин «стереоизомер», используемый в данном документе, относится к изомеру, образованному по меньшей мере из одного асимметричного центра. В соединениях, имеющих один или большее количество (например, 1, 2, 3 или 4) асимметричных центров, это может вызывать образование рацемических смесей, одиночных энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. Некоторые молекулы также могут существовать в виде геометрических изомеров (цис/транс). Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде смесей двух или более различных структурных форм, находящихся в быстром равновесии (часто называемых таутомерами). Репрезентативные примеры таутомеров включают кето-енольные таутомеры, фенол-кетонные таутомеры, нитрозо-оксимные таутомеры и т. п.

Следует понимать, что объем данного изобретения охватывает все такие изомеры или их смеси в любом соотношении, например 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%.

[0042] Термин «сольват», используемый в данном документе, относится к форме добавления растворителя, содержащей стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, включая любую сольватированную форму соединений по настоящему изобретению, включая, например, сольваты с водой, такие как гидраты, или сольваты с органическими растворителями, например метанолом, этанолом или ацетонитрилом, т. е. в виде метанолата, этанолата или ацетонитрила соответственно; или в форме любого полиморфа. Следует понимать, что такие сольваты соединений по настоящему изобретению также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению.

[0043] Термин «пролекарство», используемый в данном документе, относится к соединению, которое имеет расщепляемую группу и может быть преобразовано сольволизом или в физиологических условиях в соединение по настоящему изобретению, которое является фармацевтически активным *in vivo*. Пролекарства включают производные кислот, хорошо известные в данной области, такие как сложные эфиры, полученные путем взаимодействия исходного кислотного соединения с подходящим спиртом, или амиды, полученные путем взаимодействия исходного кислотного соединения с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды или смешанные ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, полученные из боковых кислотных групп соединений по данному изобретению, являются особенно подходящими пролекарствами. В частности, такими пролекарствами являются C₁₋₈ алкил, C₂₋₈ алкенил, необязательно замещенные C₆₋₁₀ арил и (C₆₋₁₀ арил)-(C₁₋₄ алкил) сложные эфиры соединений, описанных в данном документе.

[0044] Термин «изотопный вариант», используемый в данном документе, относится к соединению, содержащему неприродные пропорции изотопов у одного или большего количества атомов, составляющих соединение. Соединения по настоящему изобретению могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или большего количества атомов, составляющих соединения, образуя тем самым изотопные варианты

соединений, которые, независимо от того, радиоактивны ли они, должны быть включены в объем настоящего изобретения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, и их фармацевтически приемлемые соли включают, помимо прочего, изотопы водорода (например, ^2H , ^3H); изотопы углерода (например, ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C); изотопы хлора (например, ^{36}Cl); изотопы фтора (например, ^{18}F); изотопы иода (например, ^{123}I и ^{125}I); изотопы азота (например, ^{13}N и ^{15}N); изотопы кислорода (например, ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O); изотопы фосфора (например, ^{32}P); и изотопы серы (например, ^{35}S). Следует понимать, что изотопные варианты соединений по настоящему изобретению обычно могут быть получены обычными способами с использованием соответствующих изотопных вариаций подходящих реагентов.

[0045] Символ «  », используемый в данном документе в структуре соединений общей формулы (I) по настоящему изобретению, указывает на ароматическое кольцо, т. е. от A_1 до A_5 выбраны так, что образующиеся кольца удовлетворяют теории валентных связей ароматического кольца и являются осуществимыми и химически стабильными.

[0046] Символы «  » или «  », используемые в данном документе в структурах соединений или в структурных фрагментах, указывают на существование стереоизомеров и указывают на абсолютную конфигурацию асимметричного центра, который обычно обозначается буквами R или S в названии соединений или промежуточных соединений, представленных в настоящем изобретении. При наличии в рацемической смеси символы сплошного и разделенного клина определяют относительную стереохимию, а не абсолютную стереохимию.

[0047] Символ «  », используемый в данном документе в структурном фрагменте, означает, что связь, которую он пересекает, является связью, соединяющей структурный фрагмент с остальной частью молекулы.

[0048] Термин «галоген» или «галоген», используемый в данном документе, относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или иоду (I). Предпочтительным галогеном является фтор или хлор.

[0049] Термин «галогензамещенный» или «замещенный галогеном» в группах, используемый в данном документе, подразумевает включение моногалогенированных или

полигалогенированных групп, в которых один или большее количество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) одинаковых или различных галогенов замещают один или большее количество (например, 2, 3, 4, 5 или 6) атомов водорода в группе.

[0050] Термин «циано», используемый в данном документе, относится к группе -CN.

5 **[0051]** Термин «гидроксил», используемый в данном документе, относится к -ОН.

[0052] Термин «оксо», используемый в данном документе, относится к =O.

[0053] Термин «алкил», используемый в данном документе, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей из атомов углерода и атомов водорода. В частности, алкильная группа имеет 1–10, например от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3 или от 1 до 2 атомов углерода. Например, термин «C₁-C₆ алкил», используемый
10 в данном документе, относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода; примерами являются метил, этил, пропил (включая н-пропил и изопропил), бутил (включая н-бутил, изобутил, втор-
бутил или трет-бутил), пентил (включая н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-
15 метилпентил и т. п. Определенные алкилы имеют от 1 до 3 атомов углерода.

[0054] Термин «алкокси», используемый в данном документе, относится к -O-алкильной группе, где алкил имеет значение, определенное в данном документе. В частности, этот термин относится к -O-C₁₋₆ алкильной группе, более конкретно к -O-C₁₋₃ алкилу. Репрезентативные примеры подходящего алкокси включают, помимо прочего,
20 метокси, этокси, пропокси (включая н-пропокси, изопропокси), бутокси (включая н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси), пентилокси (включая н-пентилокси, изопентилокси, неопентилокси), гексилокси (в том числе н-гексилокси, изогексилокси) и т. п. Отдельные алкокси содержат от 1 до 3 атомов углерода.

[0055] Термин «алкилен», используемый в данном документе отдельно или в сочетании
25 с другими группами, относится к насыщенной двухвалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью. Например, термин «C₁₋₃ алкилен» относится к алкиленовой группе, имеющей от 1 до 3 атомов углерода, такой как метилен, этилен, пропилен, 1-метилэтилен, 2-метилэтиленэтил и т. п.

[0056] Термин «циклоалкил», используемый в данном документе, относится к
30 моноциклической, конденсированной полициклической, мостиковой полициклической или

спироциклической неароматической насыщенной циклической углеводородной кольцевой структуре, имеющей определенное количество кольцевых атомов. Циклоалкил может иметь от 3 до 12 атомов углерода (т. е. C₃-C₁₂ циклоалкил), например C₃₋₁₀ циклоалкил, C₃₋₈ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₅₋₆ циклоалкил. Подходящие примеры циклоалкила включают, помимо прочего, моноциклическую структуру, например циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил; или полициклическую (такую как бициклическую) структуру, включая спиро-, конденсированные или мостиковые системы, такие как бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, спиро[3.4]октил, бицикло[3.1.1]гексил, бицикло[3.1.1]гептил, бицикло[3.2.1]октил и т. п.

[0057] Термин «арил», используемый в данном документе, относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, полученной путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода в ароматической кольцевой системе. В частности, арил относится к моноциклической или конденсированной полициклической ароматической кольцевой структуре, имеющей определенное количество кольцевых атомов. В частности, термин включает группы, содержащие от 6 до 14, например от 6 до 10, предпочтительно 6 членов кольца. Конкретные арильные группы включают фенил и нафтил, в частности фенил.

[0058] Термин «заместитель» или «замещенный», используемый в данном документе, относится к тому, что один или большее количество (например, 1, 2, 3 или 4) атомов водорода на указанном атоме заменены указанной группой при условии, что ее валентность не превышает нормальную валентность указанного атома в сложившейся ситуации и образуют стабильные соединения, а комбинации заместителей и переменных допустимы только тогда, когда такие комбинации образуют стабильные соединения.

[0059] Термин «необязательно замещенный», используемый в данном документе, если не указано иное, означает, что группа может быть незамещенной или замещенной одним или большим количеством (например, 0, 1, 2, 3, 4, 5 или более) заместителей, перечисленных для группы, где заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0060] Если не указано иное, C_{n-n+m} или C_n-C_{n+m} в определениях соединений по настоящему изобретению включает каждый случай от n до n + m атомов углерода, например C₁₋₆ включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆, также включает любой диапазон от n до n + m,

например C₀₋₆ включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₀₋₁, C₀₋₂, C₀₋₃, C₀₋₄, C₀₋₅, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₂₋₃ и т. п. Аналогично, от n-членного до n+m-членного в определениях соединений по настоящему изобретению указывает, что количество атомов кольца может быть любым от n до n + m, а также включает любой диапазон от n до n+m-членного.

5 **[0061]** Используемые в этом описании и следующей формуле изобретения слова «содержащий», «охватывающий», «включающий» означают «включая, помимо прочего», и не исключают, например, другие добавки, ингредиенты, целые числа или стадии. Следует понимать, что эти термины включают технические решения, которые «состоят из компонентов, стадий или условий» или «состоят по существу из компонентов, стадий или

10 условий».

[0062] Следует понимать, что дозировки, упомянутые при описании соединений по настоящему изобретению, фармацевтических композиций, фармацевтических комбинаций, включающих их, а также связанных с ними применений и способов, основаны на массе свободной формы, а не какой-либо ее соли, гидрата, сольвата и т. п., если иное не указано

15 в описании.

[0063] Соединения по настоящему изобретению

[0064] Термины «соединение (-я) по данному изобретению/открытию», «соединение (-я) по настоящему изобретению/открытию» и т. п., используемые в настоящем описании, если не указано иное, охватывают соединения формулы (I) и его стереоизомеры, таутомеры,

20 стабильные изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли или сольваты и пролекарства, как определено в каждом варианте осуществления изобретения, и их конкретные или предпочтительные варианты осуществления изобретения, как описано в данном документе. Стереоизомеры, таутомеры, стабильные изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли или сольваты и пролекарства описаны в разделе

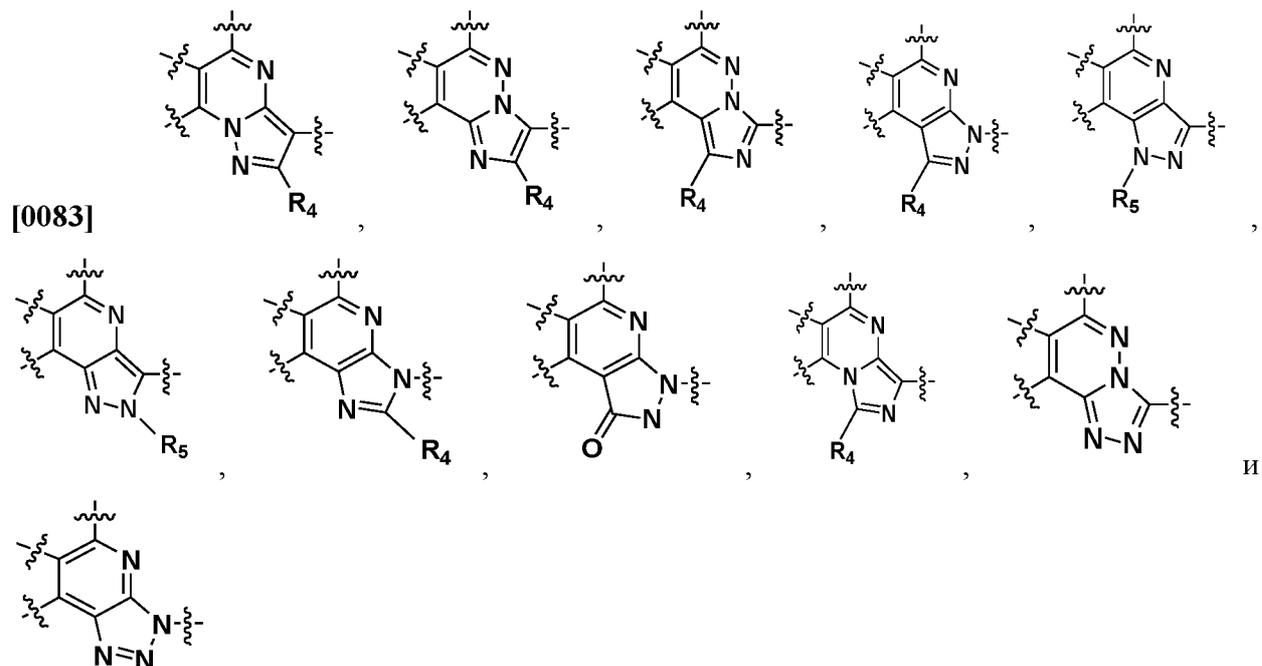
25 определений выше. Предпочтительно соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение формулы (I) в свободной форме или его фармацевтически приемлемую соль или сольват; наиболее предпочтительно соединение формулы (I) в свободной форме или его фармацевтически приемлемая соль.

[0065] Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в

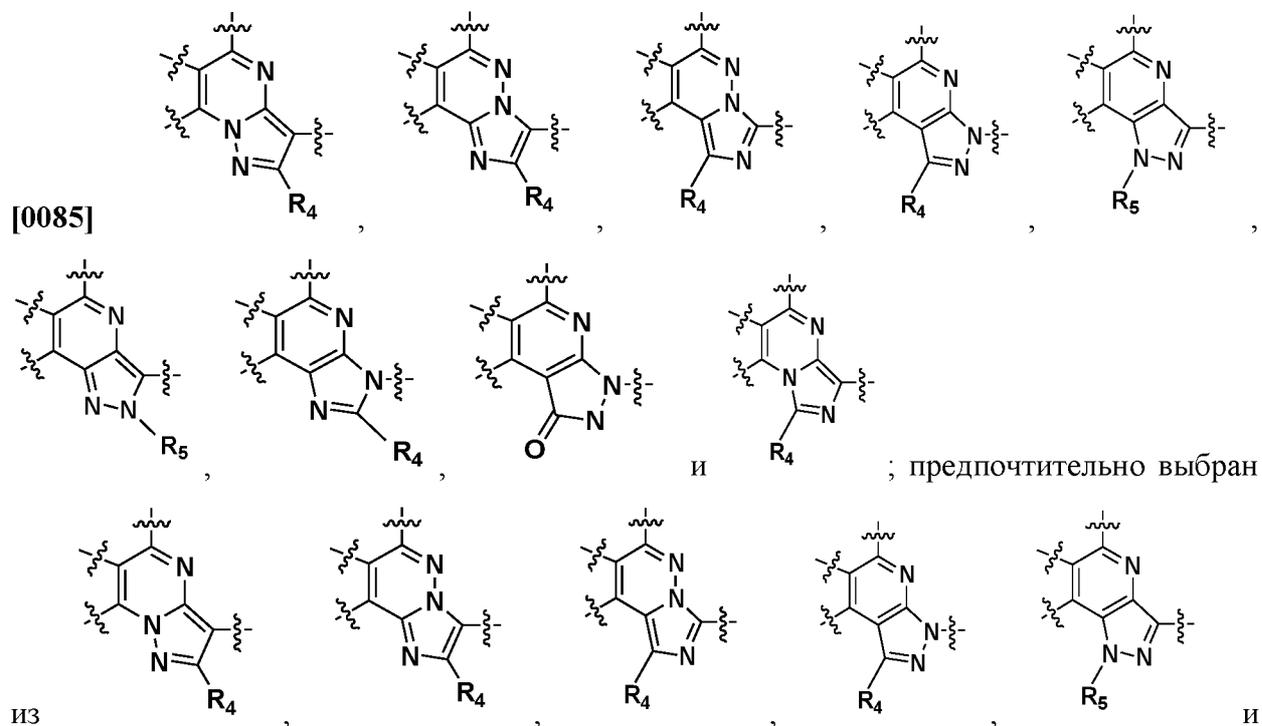
30 полиморфных или аморфных формах, которые также входят в объем настоящего

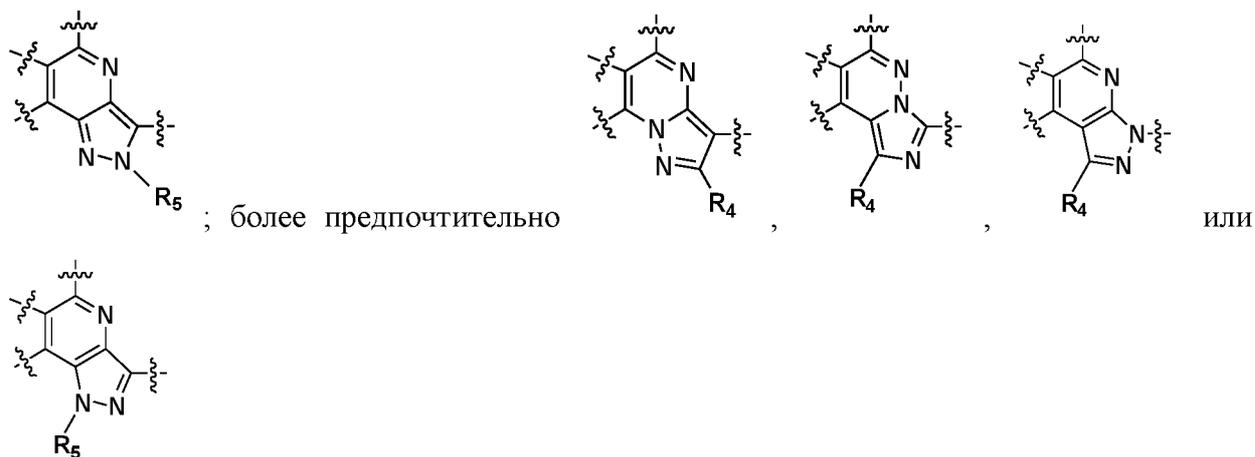
- [0071] A_3 и A_4 каждый независимо представляет собой CR_4 , N или NR_5 ;
- [0072] X представляет собой O, $C(R_6)_2$ или NR_7 ;
- [0073] Y представляет собой N или CR_8 ;
- [0074] R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -OH, оксо, галоген, CN, -
5 C_{1-6} алкил или -O- C_{1-6} алкил, где - C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или гидроксиллов; или R_1 и R_2 связаны вместе с образованием C_{1-3} алкиленового мостика;
- [0075] R_4 представляет собой H, оксо, галоген или - C_{1-6} алкил, где - C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или гидроксиллов;
- 10 [0076] R_5 представляет собой H или - C_{1-6} алкил, где - C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;
- [0077] каждый R_6 независимо представляет собой H, галоген, CN, -OH, -NH₂, -NH- C_{1-6} алкил, -N(C_{1-6} алкил)₂, - C_{1-6} алкил, -O- C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{3-6} циклоалкил, -SO₂- C_{1-6} алкил, -SO₂- C_{3-6} циклоалкил, -SO- C_{1-6} алкил, -SO- C_{3-6} циклоалкил, - C_{6-10} арил или -
15 C_{3-6} циклоалкил, где - C_{1-6} алкил, - C_{6-10} арил или - C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксиллом, -O- C_{1-6} алкилом, - C_{1-6} алкилом или - C_{1-6} алкилом, замещенным гидроксиллом или галогеном;
- [0078] R_7 представляет собой H, - C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{1-6} алкил, -C(O)- C_{3-6} циклоалкил, -SO₂- C_{1-6} алкил, -SO₂- C_{3-6} циклоалкил, -SO- C_{1-6} алкил или -SO- C_{3-6} циклоалкил, где - C_{1-6}
20 алкил или - C_{3-6} циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксиллом, -O- C_{1-6} алкилом, - C_{1-6} алкилом или - C_{1-6} алкилом, замещенным галогеном или гидроксиллом;
- [0079] R_8 представляет собой H, -OH или галоген;
- [0080] n и m каждый независимо представляет собой целое число от 0 до 4.
- 25 [0081] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) по меньшей мере два из A_1 , A_2 , A_3 , A_4 и A_5 представляют собой N или NR_5 , а остальные представляют собой C или CR_4 ; предпочтительно два из них представляют собой N или NR_5 , а остальные представляют собой C или CR_4 .
- [0082] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) гетероарильный
30 фрагмент, содержащий A_1 ~ A_5 и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с

пятичленным кольцом, имеет структуру, выбранную из следующих:

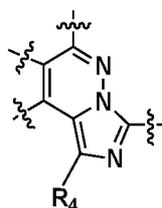


- 5 [0084] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) гетероарильный фрагмент, содержащий A₁~A₅ и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, выбран из следующих:



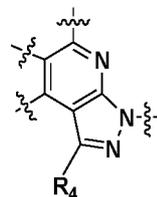


[0086] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) шестичленный соконденсированный пятичленный гетероарильный фрагмент, содержащий A1~A5,



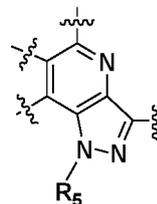
5 предпочтительно представляет собой

[0087] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) гетероарильный фрагмент, содержащий A1~A5 и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с



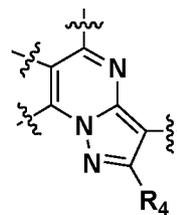
пятичленным кольцом, предпочтительно представляет собой

10 **[0088]** В одном варианте осуществления соединения формулы (I) гетероарильный фрагмент, содержащий A1~A5 и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с



пятичленным кольцом, предпочтительно представляет собой

[0089] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) гетероарильный фрагмент, содержащий A1~A5 и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с



пятичленным кольцом, предпочтительно представляет собой

[0090] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) R_4 представляет собой Н.

[0091] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) R_4 представляет собой оксо или галоген.

[0092] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R_4 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов или гидроксильных групп; например, помимо прочего, метилом, этилом, пропилом (включая *n*-пропил и изопропил), бутилом (включая *n*-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), пентилом (включая *n*-пентил, изопентил, неопентил), *n*-гексилем, 2-метилпентилом, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH_2OH$ или $-CH_2CH_2OH$. Предпочтительно R_4 представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, наиболее предпочтительно метил.

[0093] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) R_4 предпочтительно представляет собой Н.

[0094] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R_5 представляет собой Н.

[0095] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R_5 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов; например, помимо прочего, метилом, этилом, пропилом (включая *n*-пропил и изопропил), бутилом (включая *n*-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), пентилом (включая *n*-пентил, изопентил, неопентил), *n*-гексилем, 2-метилпентилом, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$ или $-CH(CF_3)_2$.

[0096] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) R_5 предпочтительно представляет собой $-C_{1-3}$ алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, наиболее предпочтительно метил.

[0097] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X

представляет собой O.

[0098] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где каждый R_6 представляет собой H.

[0099] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой выбран из следующего: галоген, CN, -OH, $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO-C_{1-6}$ алкил, $-SO-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{6-10}$ арил или $-C_{3-6}$ циклоалкил, где $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{6-10}$ арил или $-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксилем, $-OC_{1-6}$ алкилом, $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкилом, замещенным гидроксилем или галогеном.

[0100] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой выбран из галогена, такого как F, Cl, Br, I.

[0101] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой представляет собой OH, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкил, $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$, например, помимо прочего, OH, CN, NH_2 , $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2-CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2-CH_3)$.

[0102] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, гидроксилем или $-O-C_{1-6}$ алкилом, например, помимо прочего, метилом, этилом, пропилом (включая н-пропил и изопропил), бутилом (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), пентилом (включая н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексилем, 2-метилпентилом, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ и $-CH_2OCH_2CH_3$.

[0103] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, при этом $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксилем или $-O-C_{1-6}$ алкилом, например, помимо прочего, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$.

[0104] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где один из R_6 представляет собой H, а другой представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO-C_{1-6}$ алкил, $-SO-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{6-10}$ арил или $-C_{3-6}$ циклоалкил, например, помимо
5 прочего, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $C(O)-CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)$ -циклопропил, $-C(O)$ -циклопентил, $-C(O)$ -циклогексил, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-CH_2CH_3$, $SO_2-CH_2CH_2CH_3$, $SO_2-CH(CH_3)_2$, $-SO_2$ -циклопропил, $-SO_2$ -циклопентил, $-SO-CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$, $SO-CH_2CH_2CH_3$, $SO-CH(CH_3)_2$, $-SO$ -циклопропил, $-SO$ -циклопентил, фенил, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, где $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{6-10}$ арил или C_{3-6} циклоалкил
10 необязательно замещены одним или большим количеством галогенов, гидроксильных, $-O-C_{1-6}$ алкилом, $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкилом, замещенным галогеном или гидроксильным, заместителями являются, например, помимо прочего, фтор, хлор, бром, иод, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$.

[0105] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где каждый R_6 независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, галоген, CN, $-OH$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$ алкил, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-OC_{1-6}$ алкил, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксильным или $-O-C_{1-6}$ алкилом;

[0106] Примеры включают, помимо прочего, два R_6 , оба представляют собой галоген, оба называются необязательно (например, галоген) замещенными $-C_{1-6}$ алкилом; один представляет собой галоген, а другой называется необязательно (например, галоген) замещенным $-C_{1-6}$ алкилом; один представляет собой OH или $-O-C_{1-6}$ алкил, а другой называется необязательно (например, галоген) замещенным $-C_{1-6}$ алкилом; один представляет собой NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ алкил или $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, а другой называется необязательно (например, галоген) замещенным $-C_{1-6}$ алкилом; один представляет собой CN, а другой называется необязательно (например, галоген) замещенным $-C_{1-6}$ алкилом.

[0107] Примеры X включают, помимо прочего, CF_2 , CCl_2 , CBr_2 , $CFCl$, $C(CH_3)_2$, $C(CH_2CH_3)_2$, $C(CH_3)(CH_2CH_3)$, $C(CF_3)(CF_3)$, $C(CH_3)(CF_3)$, $C(CH_3)(CH_2OH)$,
30 $C(CH_3)(CH_2OCH_3)$, $C(CH_3)(F)$, $C(CH_3)(OCH_3)$, $C(CH_3)(OH)$, $C(CH_3)(NH_2)$, $-C(CH_3)(NHCH_3)-$.

[0108] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой $C(R_6)_2$, где каждый R_6 независимо выбран из H или галогена, например оба представляют собой H или оба представляют собой галоген, например оба представляют собой F.

5 **[0109]** В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой NR_7 , а R_7 представляет собой H.

[0110] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой NR_7 , R_7 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, гидроксилем или $-O-C_{1-6}$ алкилом, например, 10 помимо прочего, метилом, этилом, пропилом (включая н-пропил и изопропил), бутилом (включая н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), пентилом (включая н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексилем, 2-метилпентилом, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-C_2F_5$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ и $-CH_2OCH_2CH_3$; предпочтительно R_7 представляет собой метил, этил, пропил или изопропил.

15 **[0111]** В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X представляет собой NR_7 , R_7 представляет собой $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO-C_{1-6}$ алкил или $-SO-C_{3-6}$ циклоалкил, например, помимо прочего, $-C(O)-CH_3$, $-C(O)-CH_2CH_3$, $C(O)-CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)-CH(CH_3)_2$, $-C(O)-$ циклопропил, $-C(O)-$ циклобутил, $-C(O)-$ циклопентил, $-C(O)-$ циклогексил, $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-$ 20 CH_2CH_3 , $SO_2-CH_2CH_2CH_3$, $SO_2-CH(CH_3)_2$, $-SO_2-$ циклопропил, $-SO_2-$ циклобутил, $-SO_2-$ циклопентил, $-SO_2-$ циклогексил, $-SO-CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$, $SO-CH_2CH_2CH_3$, $SO-CH(CH_3)_2$, $-SO-$ циклопропил, $-SO-$ циклобутил, $-SO-$ циклопентил или $-SO-$ циклогексил, где каждый $-C_{1-6}$ алкил или $-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксилем, $-O-C_{1-6}$ алкилом, $-C_{1-6}$ алкилом, или $-C_{1-6}$ алкилом, замещенным 25 галогеном, гидроксилем; заместителями являются, например, помимо прочего, фтор, хлор, бром, иод, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, $-O-CH_2CH_2CH_3$, $-O-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$ и $-CH_2OCH_2CH_3$.

[0112] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) X 30 представляет собой NR_7 , R_7 выбран из H, $-C_{1-6}$ алкила и $-C(O)-C_{1-6}$ алкила, предпочтительно

-C₁₋₆ алкила или предпочтительно -C(O)-C₁₋₆ алкила, например, помимо прочего, метила, этила, пропила, изопропила, -C(O)-CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃ или -C(O)-CH(CH₃)₂.

5 [0113] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) X предпочтительно представляет собой -O-, -NH-, -N(C₁₋₆ алкил)-, -CH₂-, -C(галоген)₂-, например -O-, -NH-, -N(CH₃)-, -CH₂-, -C(F)₂-.

10 [0114] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) X предпочтительно представляет собой -O-, -N(C₁₋₆ алкил)-, -N(CO-C₁₋₆ алкил)-, -CH₂-, -CH(C₁₋₆ алкил)-, -C(C₁₋₆ алкил)₂- или -C(галоген)₂-, например -O-, -N(CH₃)-, -N(CO-CH₃)-, -CH₂-, -C(F)₂-.

[0115] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) Y представляет собой N.

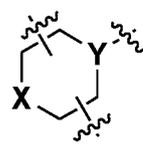
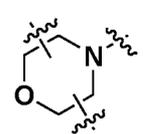
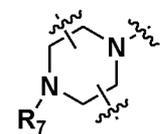
[0116] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) Y представляет собой CR₈, где R₈ представляет собой H.

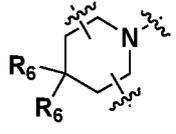
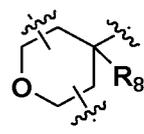
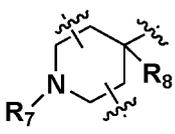
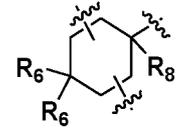
15 [0117] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) Y представляет собой CR₈, где R₈ представляет собой OH.

[0118] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) Y представляет собой CR₈, где R₈ представляет собой галоген, такой как фтор, хлор, бром, иод, предпочтительно F.

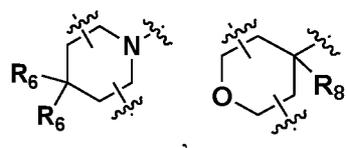
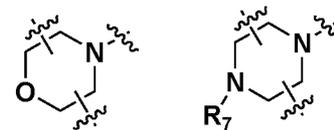
20 [0119] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) Y предпочтительно представляет собой N или CR₈, где R₈ представляет собой OH; более предпочтительно Y представляет собой N.

[0120] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I)

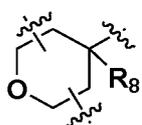
шестичленное кольцо, содержащее X и Y,  , выбрано из  ,  ,

25  ,  ,  или  ; предпочтительно

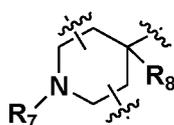
шестичленное кольцо, содержащее X и Y, выбрано из



,

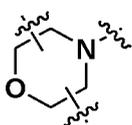


и

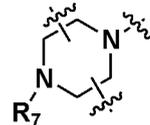


; более предпочтительно шестичленное кольцо,

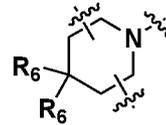
содержащее X и Y, выбрано из



,



и



; R₆, R₇ и R₈ имеют

определения, определенные в каждом из соответствующих вариантов осуществления

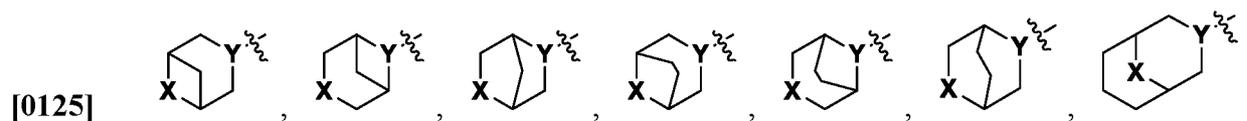
5 изобретения, упомянутых выше, предпочтительно R₆ выбран из H, галогена и -C₁₋₆ алкила, R₇ выбран из -C₁₋₆ алкила и -CO-C₁₋₆ алкила.

[0121] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H.

[0122] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R₁ и R₂ 10 каждый независимо представляет собой -OH, оксо, галоген, CN, -C₁₋₆ алкил или -O-C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или гидроксильных групп, например, помимо прочего, -OH, оксо, фтором, хлором, бромом, иодом, CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, предпочтительно -CH₃, -CF₃ или -CH₂CH₃, наиболее предпочтительно -CH₃.

15 **[0123]** В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R₁ и R₂ связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика, такого как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-.

[0124] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R₁ и R₂ 20 связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика; форма мостика, например, помимо прочего включает:



предпочтительно или , где предпочтительно Y представляет собой N, и X представляет собой O.

[0126] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I) предпочтительно R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, или R_1 и R_2 связаны вместе с образованием C_{1-3} алкиленового мостика, предпочтительно C_2 этиленового мостика.

5 **[0127]** В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) m и n оба равны 0.

[0128] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) один из m и n равен 0, другой равен 1, когда R_1 или R_2 не представляет собой водород и может быть связан с орто-положением Y или орто-положением X на кольце, предпочтительно связан с орто-положением Y. Например, R_1 или R_2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, такой как, помимо прочего, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, предпочтительно R_1 или R_2 представляет собой $-CH_3$, связанный с орто-положением Y или орто-положением X, предпочтительно связанный с орто-положением Y.

10

[0129] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) один из m и n равен 0, другой равен 2, когда R_1 или R_2 не являются водородом и оба могут быть связаны с орто-положением Y, орто-положением X или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X на кольце, предпочтительно оба связаны с орто-положением Y. Например, R_1 или R_2 каждый независимо представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, например, помимо прочего, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-CH_2-CH_3$, предпочтительно R_1 или R_2 представляет собой $-CH_3$, оба связаны с орто-положением Y.

15

20

[0130] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) один из m и n равен 0, другой равен 3 или 4, когда R_1 или R_2 не представляет собой водород, и R_1 или R_2 представляет собой, например, помимо прочего, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH_2-CH_2-CH_3$, например R_1 или R_2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно R_1 или R_2 представляет собой $-CH_3$.

25

[0131] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) m и n оба равны 1, когда R_1 и R_2 не представляют собой водород, каждый независимо может быть связан с орто-положением Y или орто-положением X в кольце, например оба связаны с орто-положениями Y, или оба связаны с орто-положениями X, или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X; предпочтительно R_1 и R_2 представляют собой

30

-C₁₋₆ алкил, более предпочтительно R₁ и R₂ представляют собой -CH₃, оба связаны с орто-положениями Y, или оба связаны с орто-положениями X, или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X.

5 [0132] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) m и n оба равны 1, когда R₁ и R₂ не представляют собой водород, и R₁ и R₂ связаны с орто-положением Y и орто-положением X, предпочтительно оба связаны с орто-положениями Y, и орто-положения X связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика, такого как -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-.

10 [0133] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) m равно 1 и n равно 2, или m равно 1 и n равно 3, или m равно 1 и n равно 4, или m равно 2 и n равно 2, или m равно 2 и n равно 3, или m равно 2 и n равно 4, или m равно 3 и n равно 4, или m равно 4 и n равно 4, где, например, R₁ и R₂ представляют собой -C₁₋₆ алкил, предпочтительно R₁ и R₂ представляют собой -CH₃.

15 [0134] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) один из m и n равен 0, другой равен 1, и R₁ или R₂ каждый независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, связанных с орто-положением Y или орто-положением X;

20 [0135] или один из m и n равен 0, другой равен 2, и R₁ или R₂ каждый независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, связанных с орто-положением Y, орто-положением X или соответственно связанных с орто-положением Y и орто-положением X;

25 [0136] или m и n оба равны 1, и R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, оба связаны с орто-положением Y на кольце, оба связаны с орто-положением X, или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X.

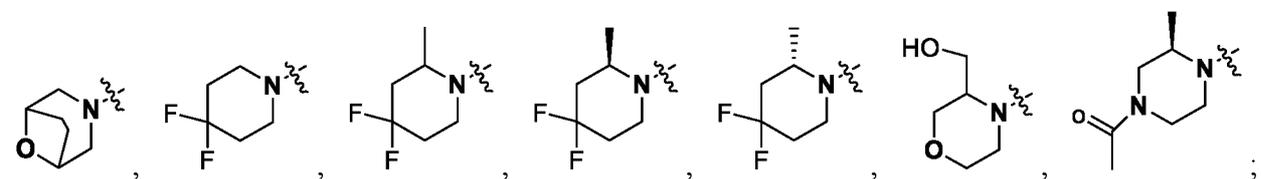
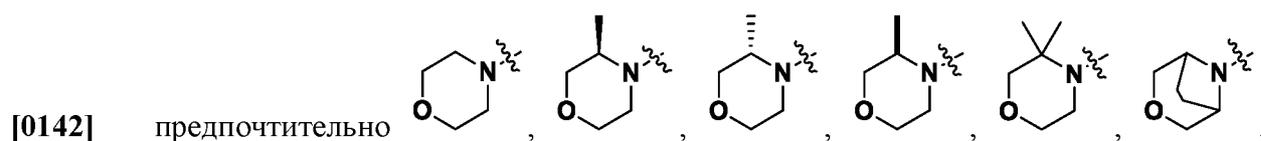
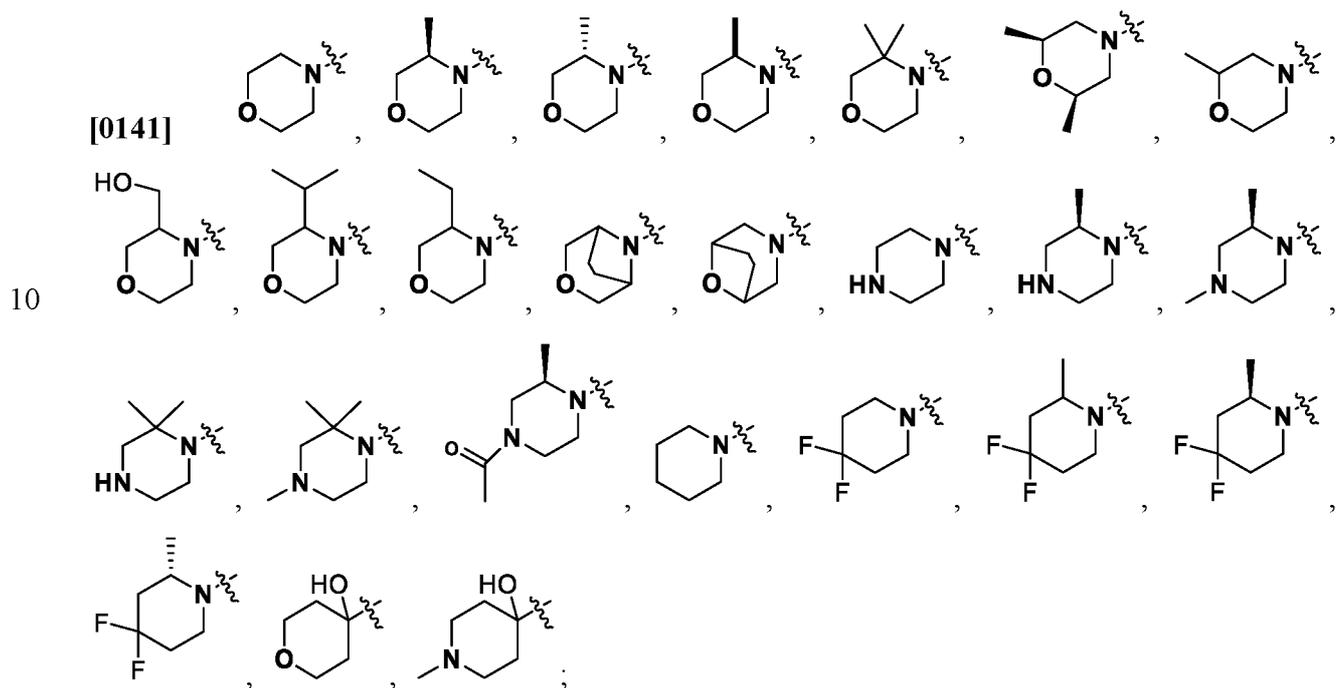
[0137] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) предпочтительно один из m и n равен 0, другой равен 1, и R₁ или R₂ представляет собой -C₁₋₆ алкил, связанный с орто-положением Y или орто-положением X.

30 [0138] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) один из m и n равен 0, другой равен 1, и R₁ или R₂ представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно

замещенный галогеном и связанный с орто-положением Y; или один из m и n равен 0, другой равен 2, и R₁ или R₂ каждый независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, оба связаны с орто-положением Y.

5 [0139] В вышеупомянутых вариантах осуществления изобретения в соединении формулы (I), где это химически осуществимо, R₁ и/или R₂ могут находиться в R- или S-конфигурации, предпочтительно R-конфигурации.

[0140] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I), где шестичленное кольцо, содержащее X и Y, представляет собой, например, помимо прочего:

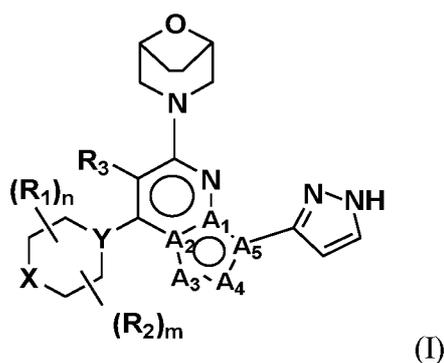


[0143] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) R₃ представляет собой H.

[0144] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I) R₃ представляет собой галоген, такой как фтор, хлор, бром, иод, предпочтительно фтор или хлор.

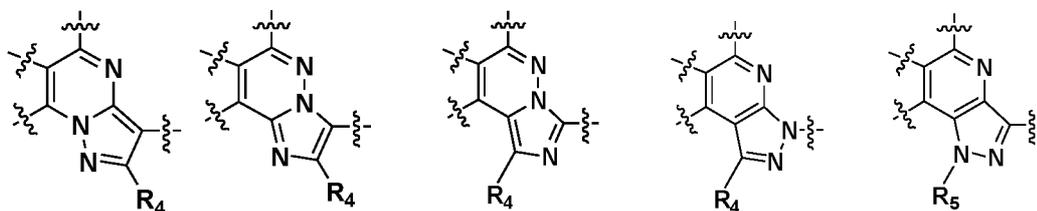
[0145] Следует отметить, что соединение по настоящему изобретению охватывает
 5 каждый независимый вариант осуществления или каждый конкретный иллюстративный вариант осуществления, как упомянуто выше, а также охватывает варианты осуществления, образованные любой комбинацией или подкомбинацией каждого независимого варианта осуществления или каждого конкретного иллюстративного варианта осуществления, как упомянуто выше, а также охватывает варианты осуществления, образованные любой
 10 комбинацией любого предпочтительного или иллюстративного варианта осуществления, упомянутого выше.

[0146] В одном варианте осуществления изобретения в соединении формулы (I)

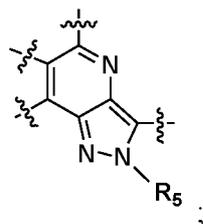


[0147] где

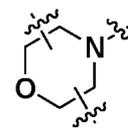
15 [0148] гетероарильный фрагмент, содержащий A₁~A₅ и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, выбран из следующих:



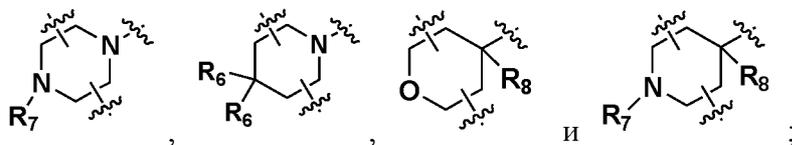
[0149]



и



[0150] шестичленное кольцо, содержащее X и Y, выбрано из следующих:



[0151] R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H или -C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов; или R₁ и R₂ связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика;

[0152] R₃ представляет собой H или галоген;

[0153] R₄ представляет собой H;

[0154] R₅ представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

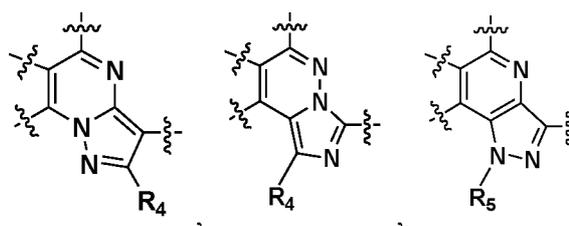
[0155] R₆ каждый независимо представляет собой H, галоген, -C₁₋₆ алкил или -O-C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;

[0156] R₇ представляет собой H или -C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;

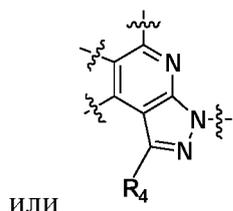
[0157] R₈ представляет собой H, -ОН или галоген;

[0158] n и m каждый независимо представляет собой целое число от 0 до 2.

[0159] В предпочтительном варианте осуществления изобретения гетероарильный фрагмент, содержащий A₁~A₅ и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с



пятичленным кольцом, выбран из следующих:



[0160] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,

содержащее X и Y, выбрано из следующих:

[0161] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,

содержащее X и Y, представляет собой , например, шестичленное кольцо,

содержащее X и Y, представляет собой , где каждый R₁ независимо представляет

5 собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, n выбран из 0, 1 или 2; или R₁ и

R₂ шестичленного кольца, содержащего X и Y , связаны вместе с образованием

C₁₋₃ алкиленового мостика, такого как или .

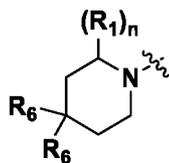
[0162] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,

содержащее X и Y, представляет собой , например, шестичленное кольцо,

10 содержащее X и Y, представляет собой , где каждый R₁ независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, n выбран из 1 или 2, R₇ выбран из -C₁₋₆ алкила или -CO-C₁₋₆ алкила.

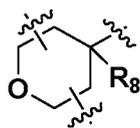
[0163] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,

содержащее X и Y, представляет собой , например, шестичленное кольцо,



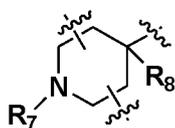
содержащее X и Y, представляет собой , где каждый R₁ независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный галогеном, n выбран из 0 или 1, R₆ выбран из H, галогена или -C₁₋₆ алкила, замещенного галогеном.

[0164] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,



5 содержащее X и Y, выбрано из

[0165] В предпочтительном варианте осуществления изобретения шестичленное кольцо,



содержащее X и Y, выбрано из

[0166] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H.

10 **[0167]** В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой -C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, например -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃ или -CH₂CF₃, наиболее предпочтительно -CH₃.

15 **[0168]** В предпочтительном варианте осуществления изобретения R₁ и R₂ связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика, предпочтительно C₂ алкиленового мостика.

[0169] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₃ представляет собой H.

20 **[0170]** В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₃ представляет собой -C₁₋₆ алкил, такой как -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, наиболее предпочтительно -CH₃.

[0171] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₆ каждый независимо представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F.

[0172] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения

R₇ представляет собой H или -C₁₋₆ алкил, например -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, наиболее предпочтительно -CH₃.

[0173] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения R₈ представляет собой -OH.

5 **[0174]** В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения один из n и m равен 0, другой равен 1, и R₁ или R₂ связан с орто-положением Y или орто-положением X на кольце, предпочтительно связан с орто-положением Y; например R₁ или R₂ представляет собой -C₁₋₆ алкил, предпочтительно R₁ или R₂ представляет собой -CH₃, связанный с орто-положением Y или орто-положением X, предпочтительно связанный с орто-положением Y.

[0175] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения один из n и m равен 0, другой равен 2, и оба R₁ или R₂ связаны с орто-положением Y, орто-положением X или, соответственно, связаны с орто-положением Y и орто-положением X, предпочтительно оба связаны с орто-положением Y. Например, R₁ или R₂ представляет собой -C₁₋₆ алкил, предпочтительно R₁ или R₂ представляет собой -CH₃, и оба связаны с орто-положением Y.

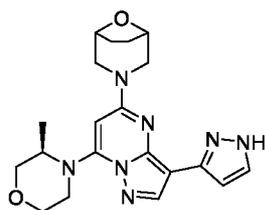
[0176] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения n и m оба равны 1, и R₁ и R₂ каждый независимо связан с орто-положением Y или орто-положением X, например оба связаны с орто-положением Y или оба связаны с орто-положением X или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X, предпочтительно оба связаны с орто-положением Y, предпочтительно R₁ и R₂ представляют собой -C₁₋₆ алкил, более предпочтительно R₁ и R₂ оба представляют собой -CH₃, оба связаны с орто-положением Y, или оба связаны с орто-положением X, или соответственно связаны с орто-положением Y и орто-положением X, предпочтительно оба связаны с орто-положением Y; или R₁ и R₂ связаны с орто-положением Y и орто-положением X, предпочтительно оба связаны с орто-положением Y и орто-положением X, и связаны вместе с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика, например -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-.

[0177] В вышеупомянутых предпочтительных вариантах осуществления изобретения, когда это химически осуществимо, R₁ и/или R₂ могут находиться в R- или S-конфигурации,

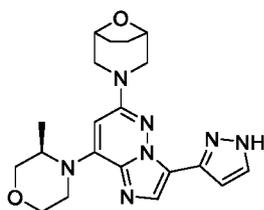
предпочтительно R-конфигурации.

[0178] Следует отметить, что соединения по настоящему изобретению охватывают варианты осуществления изобретения, состоящие из любой комбинации любого из вышеперечисленных предпочтительных или иллюстративных вариантов осуществления изобретения.

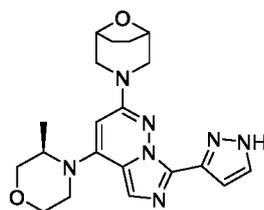
[0179] Конкретные варианты осуществления соединений для настоящего изобретения включают следующие конкретные соединения, их стереоизомеры, таутомеры, стабильные изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли или сольваты:



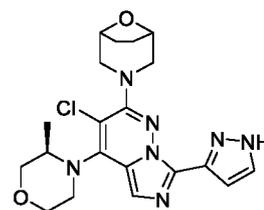
1



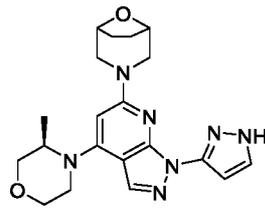
2



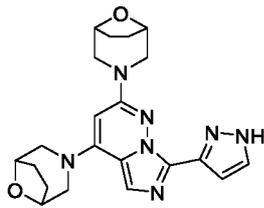
3



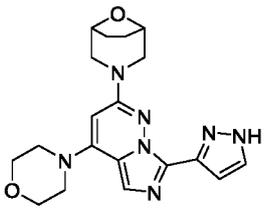
4



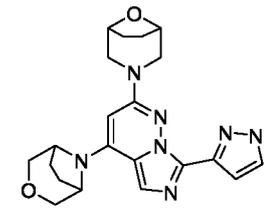
5



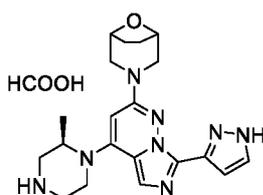
6



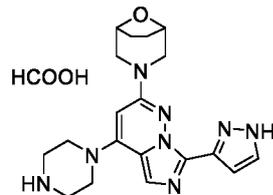
7



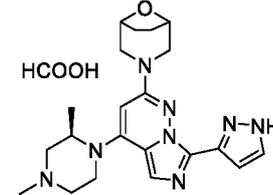
8



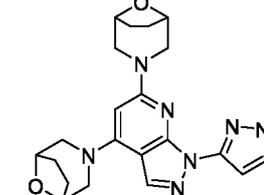
9



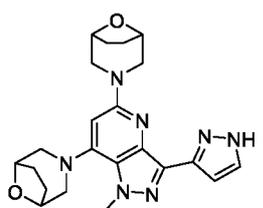
10



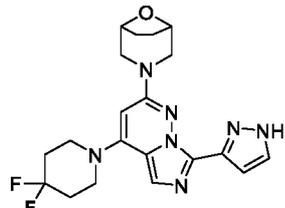
11



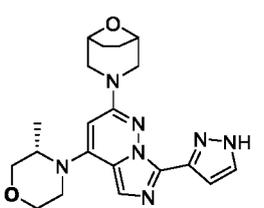
12



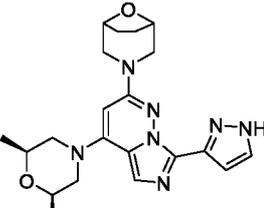
13



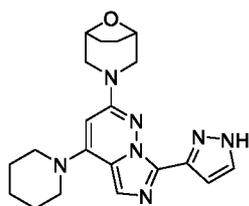
14



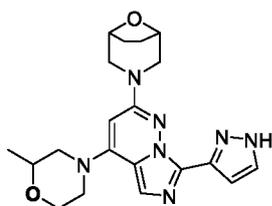
15



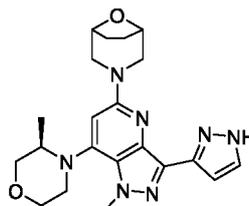
16



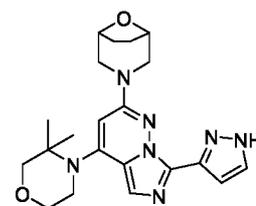
17



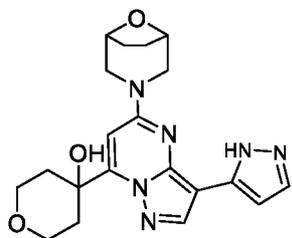
18



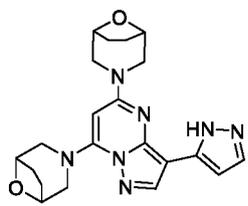
19



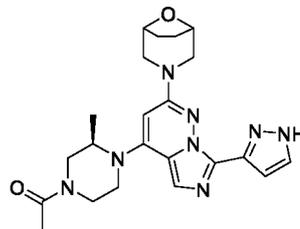
20



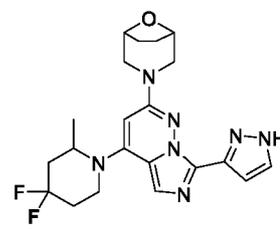
23



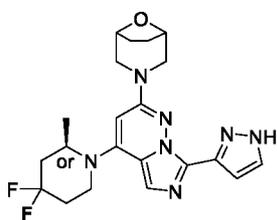
28



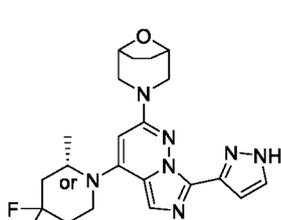
29



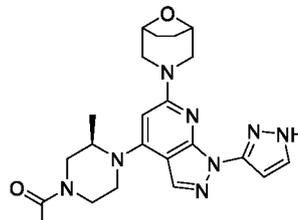
30



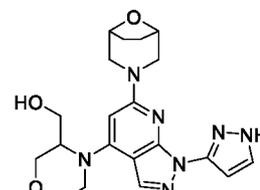
31



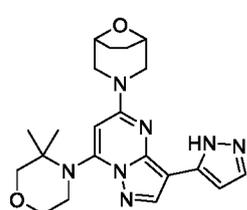
32



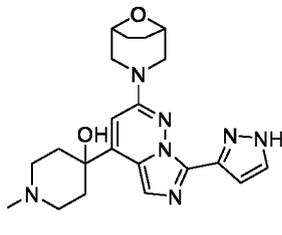
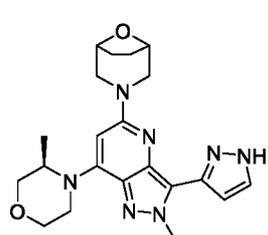
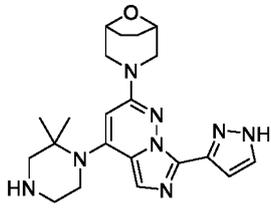
34



35



36



10 [0180] Для соединений по настоящему изобретению, полезных в качестве лекарственного средства, способа профилактики или лечения, фармацевтической композиции, комбинации или применения настоящего изобретения, описанных ниже, каждый предпочтительный вариант осуществления соединения формулы (I), как

определено в данном документе, представляет собой предпочтительные, более предпочтительные конкретные соединения, перечисленные в списке.

[0181] Преимущества настоящего изобретения

5 **[0182]** Как упоминалось выше, известно, что ATR-киназа играет роль в онкогенезе, а также во множестве других заболеваний. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что вышеупомянутые соединения формулы (I) способны сильно ингибировать ATR-киназу и, таким образом, имеют ценность в качестве антипролиферативных, антиапоптотических и/или антиинвазивных лекарственных средств при подавлении и/или лечении солидных и/или жидкостных опухолевых заболеваний. В частности, ожидается, что соединения по
10 настоящему изобретению будут полезны для профилактики или лечения тех опухолей, которые чувствительны к ингибированию ATR. Кроме того, ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут полезны для профилактики или лечения опухолей, исключительно или частично опосредованных ATR.

[0183] В частности, в ходе исследований было обнаружено, что соединения по
15 настоящему изобретению могут эффективно ингибировать активность ATR-киназы и линий опухолевых клеток, и могут достигать одного или большего количества из следующих технических эффектов:

[0184] • высокая ингибирующая активность в отношении ATR-киназы: соединения показывают в анализе ингибирования ATR-киназы IC₅₀ в диапазоне от 0,1 нМ до ~1 мкМ,
20 предпочтительно в диапазоне от 0,1 нМ до ~0,5 мкМ, предпочтительно в диапазоне от 0,1 нМ до ~0,1 мкМ, более предпочтительно в диапазоне 0,1~50 нМ, 0,1~20 нМ, как показано в примере определения активности 1; и/или

[0185] • высокая ингибирующая активность в отношении пролиферации клеточной линии LOVO, как продемонстрировано в примере определения активности 2; и/или

25 **[0186]** • хорошие фармакокинетические свойства, такие как более длительный период t_{1/2}, позволяющий, например, увеличивать интервалы дозирования, обеспечивать более длительный период полувыведения и лучшее соблюдение пациентами режима лечения, как показано в примере определения активности 3; и/или

[0187] • улучшенные данные AUC_{0-t}, лучшая пригодность для разработки
30 лекарственного средства, более высокая биодоступность, как показано в примере

определения активности 4 ниже; и/или

[0188] • хороший профиль безопасности, например проницаемость мембран, P450 (сниженный риск лекарственного взаимодействия), более низкая токсичность и/или меньшее количество побочных эффектов; и/или

5 [0189] • превосходные физико-химические свойства, такие как растворимость, физико-химическая стабильность, как продемонстрировано в примере определения активности 5.

[0190] На основе вышеупомянутых преимуществ соединений по настоящему изобретению в нем дополнительно предлагаются технические решения для каждого аспекта, как описано ниже.

[0191] **Соединения по настоящему изобретению для применения в терапии или в качестве лекарственного средства**

[0192] В одном аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве ингибиторов ATR, более конкретно — в качестве противораковых или противоопухолевых средств.

[0193] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагаются соединения по настоящему изобретению для применения при лечении и/или профилактике заболеваний, связанных с ATR.

20 [0194] В конкретных вариантах осуществления в настоящем изобретении предлагаются соединения по настоящему изобретению для применения при лечении и/или профилактике заболеваний, при которых ATR способствует возникновению и прогрессированию заболеваний или при которых ингибирование ATR будет снижать заболеваемость, уменьшать или устранять симптомы заболевания. Заболевания, например опухоли или рак, включают, помимо прочего, следующее: гематологические злокачественные новообразования, например лейкоз (включая хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественная миелома, лимфоидные злокачественные новообразования (например, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома), миелодиспластические синдромы и солидные опухоли, такие как карциномы и саркомы и их метастазы, например рак

молочной железы, рак легких (немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, плоскоклеточная карцинома, бронхиолоальвеолярная карцинома), опухоли центральной нервной системы (например, глиома, дисэмбриональная диспластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная глиобластома, смешанная глиома, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминогенная опухоль и тератома), рак желудочно-кишечного тракта (например, рак желудка, рак пищевода, рак печени, рак желчных протоков, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак поджелудочной железы), рак кожи, меланома, рак щитовидной железы, рак костей, рак головы и шеи, рак слюнных желез, рак предстательной железы, рак яичек, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак эндометрия, рак вульвы, рак мочевого пузыря, рак почек, плоскоклеточная карцинома, саркомы (например, остеосаркома, хондросаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, карцинома тканей желудка и кишечника, желудочно-кишечная стромальная опухоль, саркома Капоши) и рак в детском возрасте (например, рабдомиосаркома и нейробластома).

[0195] Настоящее изобретение, в частности, относится к соединению формулы (I), его стереоизомеру, таутомеру, стабильному изотопному варианту, фармацевтически приемлемой соли или сольвату, применимому для лечения пациентов с раком легких, раком предстательной железы, меланомой, раком яичников, раком молочной железы, раком эндометрия, раком почек, раком желудка, саркомой, раком головы и шеи, опухолями центральной нервной системы и их метастазами, а также пациентов с острым миелоидным лейкозом.

[0196] Фармацевтические композиции и их введение

[0197] В другом аспекте для достижения профилактических или терапевтических целей соединения по настоящему изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. Между тем, на основании хороших фармакокинетических свойств, улучшенных данных AUC_{0-last} и хорошей пригодности для разработки лекарственных средств у соединений по настоящему изобретению из них можно готовить лекарственные средства с лучшими фармакокинетическими свойствами и более высокой биодоступностью.

[0198] Соответственно, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая

композиция, содержащая описанное выше соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0199] Выбор вспомогательных веществ для включения в конкретную композицию будет зависеть от таких факторов, как способ введения и форма предложенной композиции.

5 Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области и описаны, например, в издании Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, включая, например, адьюванты, разбавители (например, глюкозу, лактозу или маннит), носители, регуляторы pH, буферы, подсластители, наполнители,
10 стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, смачивающие агенты, смазки, эмульгаторы, суспендирующие вещества, консерванты, антиоксиданты, замутнители, вещества, способствующие скольжению, технологические добавки, красители, отдушки, ароматизаторы и другие известные добавки.

[0200] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть
15 составлены методами, известными специалистам в данной области, например, описанными в издании Remington's Pharmaceutical Sciences 20th Edition.

[0201] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить стандартным способом. Например, подходящие способы введения включают пероральное, внутривенное, ректальное, парентеральное, местное, чрескожное, глазное, назальное,
20 буккальное или легочное (ингаляционное) введение, причем парентеральная инфузия включает внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение. Для этих целей соединения по настоящему изобретению могут быть составлены методами, известными в данной области, в такой форме, как таблетки, капсулы, сиропы, порошки, гранулы, водные или масляные растворы или суспензии, (липидные)
25 эмульсии, диспергируемые порошки, суппозитории, мази, кремы, капли, аэрозоли, сухие порошковые составы и стерильные водные или масляные растворы, или суспензии для инъекций.

[0202] Величина профилактической или терапевтической дозы соединения по настоящему изобретению будет варьировать в зависимости от ряда факторов, включая
30 индивидуума, получающего лечение, тяжести расстройства или состояния, скорости

введения, распределения соединения и решения врача, назначившего лечение. Для лечения конкретного заболевания эффективным количеством является количество, достаточное для облегчения или уменьшения симптомов, связанных с заболеванием. Такие количества можно вводить в виде однократной дозы или в соответствии с эффективной схемой лечения.

5 В общем, эффективная доза находится в диапазоне от около 0,0001 до около 5000 мг/кг массы тела в сутки, например от около 0,01 до около 1000 мг/кг/сут (однократное или разделенное введение). Для человека массой 70 кг доза составит от около 0,007 мг/сут до около 7000 мг/сут, например от около 0,7 мг/сут до около 1500 мг/сут. В зависимости от способа введения содержание или количество соединения по настоящему изобретению в
10 фармацевтической композиции может составлять от около 0,01 мг до около 1000 мг, предпочтительно 0,1–500 мг, предпочтительно 0,5–300 мг, более предпочтительно 1–150 мг, особенно предпочтительно 1–50 мг, например 1,5 мг, 2 мг, 4 мг, 10 мг, 25 мг и т. д.; соответственно, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению будет содержать от 0,05 до 99 мас. % (% по массе), например от 0,05 до 80 мас. %, например от
15 0,10 до 70 мас. %, например от 0,10 до 50 мас. % соединения по настоящему изобретению; все проценты по массе указаны от общей массы композиции. Следует понимать, что в определенных обстоятельствах может возникать необходимость использовать дозы, выходящие за эти пределы.

[0203] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложена
20 фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и одно или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и композиция составлена для перорального введения. Композиция может быть предложена в стандартных дозированных формах, например в форме таблетки, капсулы или жидкости для перорального применения. Такие стандартные лекарственные формы могут содержать
25 от 0,1 мг до 1 г, например от 5 мг до 250 мг, соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента.

[0204] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и одно или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и
30 композиция составлена для местного применения. Местное применение может

осуществляться, например, в форме крема, лосьона, мази или чрескожного пластыря, в которых концентрация соединения по настоящему изобретению может составлять от около 0,01 до 100 мг на грамм носителя.

[0205] В конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению и одно или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ; и композиция составлена для ингаляционного введения. Ингаляционное введение может осуществляться путем пероральной ингаляции или интраназального введения. При введении путем пероральной ингаляции соединение по настоящему изобретению можно эффективно использовать в настоящем изобретении в суточной дозе, например, до 500 мкг, такой как 0,1–50 мкг, 0,1–40 мкг, 0,1–30 мкг, 0,1–20 мкг или 0,1–10 мкг настоящего соединения. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для пероральной ингаляции может быть составлена в виде сухих порошков, суспензии (в жидкости или газе) или раствора (в жидкости), и может находиться в любой подходящей форме и использоваться в любом подходящем ингаляторном устройстве, известном в данной области, включая, например, дозированный ингалятор (MDI), ингалятор сухого порошка (DPI), небулайзер и ингалятор мягкой взвеси. Многокамерные устройства можно использовать для доставки соединения по настоящему изобретению и одного или большего количества других активных ингредиентов (если они присутствуют).

[0206] В конкретном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может дополнительно содержать дополнительные терапевтически активные ингредиенты, подходящие для использования в комбинации с соединениями по настоящему изобретению.

[0207] Другими терапевтически активными ингредиентами, подходящими для введения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут быть известные противораковые лекарственные средства, особенно другие противораковые лекарственные средства, связанные с повреждением и механизмами репарации ДНК, включая ингибиторы PARP, ингибиторы HDAC и т. п. Другие терапевтически активные ингредиенты, подходящие для введения в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, также могут быть выбраны из противораковых препаратов, связанных с контрольными

точками клеточного деления, включая ингибиторы ChK1/2, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы ATM/ATR. Другие известные противораковые лекарственные средства, которые можно использовать в комбинации, включают алкилирующие вещества, ингибиторы топоизомеразы I/II, антиметаболиты РНК/ДНК, антимитотические вещества, лекарственные средства на основе антител, ингибиторы киназ и т. п. Для комбинированного введения соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одно известное противораковое лекарственное средство можно вводить в виде одной фармацевтической композиции, а также можно вводить отдельно, одновременно или последовательно в виде отдельных единиц, например в виде набора.

10 **[0208]** Соединения по настоящему изобретению также можно вводить в виде биоконъюгатов. Биоконъюгат состоит из соединения по настоящему изобретению и по меньшей мере одного известного терапевтически активного антитела, такого как герцептин или мабтера (ритуксимаб), или факторов роста, таких как EGF или FGF, или цитокинов, таких как интерлейкин 2 или 4, или любой молекулы, которая может сочетаться с клеточной
15 поверхностью. Антитела и другие молекулы могут доставлять соединение по настоящему изобретению к его мишеням для воздействия на них, при этом терапевтическая активность антител или других молекул также может быть повышена.

[0209] Соединения по настоящему изобретению также можно использовать в сочетании с лучевой терапией, которую можно проводить в одно и то же или в разное время.

20 **[0210]** Вышеупомянутые фармацевтические композиции, предложенные в настоящем изобретении, можно использовать для предотвращения или лечения определенных выше заболеваний, связанных с ATR, у субъекта, например млекопитающего, такого как человек.

[0211] Методы лечения и применение

[0212] На основании преимуществ соединений по настоящему изобретению, как
25 описано выше, соединения по настоящему изобретению можно использовать в методе лечения заболеваний, связанных с ATR, у животного, особенно у млекопитающего, такого как человек.

[0213] Таким образом, в дополнительном аспекте в настоящем изобретении предлагается метод модуляции, особенно ингибирования активности ATR-киназы,
30 включающий приведение клетки в контакт с соединением по настоящему изобретению, как

описано выше, для модуляции, особенно ингибирования активности ATR в клетке.

[0214] На основании тех же свойств в настоящем изобретении соответственно предлагается метод ингибирования аномального роста клеток у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению.

[0215] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается способ предотвращения или лечения связанного с ATR заболевания (например, заболевания, поддающегося лечению или профилактике путем ингибирования ATR), включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как описано выше.

[0216] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как описано выше, для ингибирования активности ATR или для лечения и/или предотвращения связанного с ATR заболевания, например заболевания, поддающегося лечению или профилактике путем ингибирования ATR.

[0217] В другом аспекте в настоящем изобретении также предлагается применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как описано выше, при производстве лекарственного средства, особенно лекарственного средства с ингибирующей активностью по отношению к ATR-киназе.

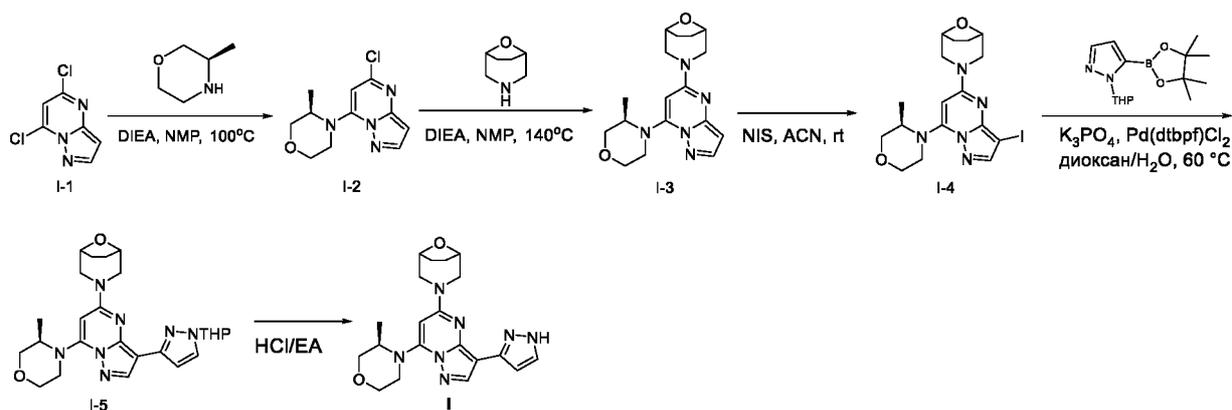
[0218] В другом аспекте в настоящем изобретении предлагается применение соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение, как описано выше, при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики связанного с ATR заболевания, например заболевания, поддающегося лечению или профилактике путем ингибирования ATR, при этом соединение или фармацевтическая композиция необязательно комбинируется с одним или большим количеством видов химиотерапии или иммунотерапии.

[0219] **Процесс получения соединений по настоящему изобретению**

[0220] В настоящем изобретении также предлагается процесс получения соединений

формулы (I). Общие синтетические схемы синтеза соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы ниже. Подходящие условия реакции для каждой реакционной стадии известны специалистам в данной области или могут быть определены рутинным способом. Исходные вещества и реагенты, используемые при получении этих соединений, обычно коммерчески доступны или могут быть получены способами, указанными ниже, способами, аналогичными приведенным ниже, или способами, известными в данной области, если не указано иное. При необходимости исходные вещества и промежуточные соединения в схемах синтеза можно разделять и очищать обычными методами, включая, помимо прочего, фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и тому подобное. Материалы можно охарактеризовать с помощью традиционных методов, включая физические константы и спектральные данные.

[0221] Схема синтеза 1:



[0222] Как проиллюстрировано на схеме 1, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью процесса, включающего следующие стадии:

[0223] Стадия 1. Соединение формулы (I-1) подвергают реакции при нагревании с амином в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как NMP, с получением соединения формулы (I-2).

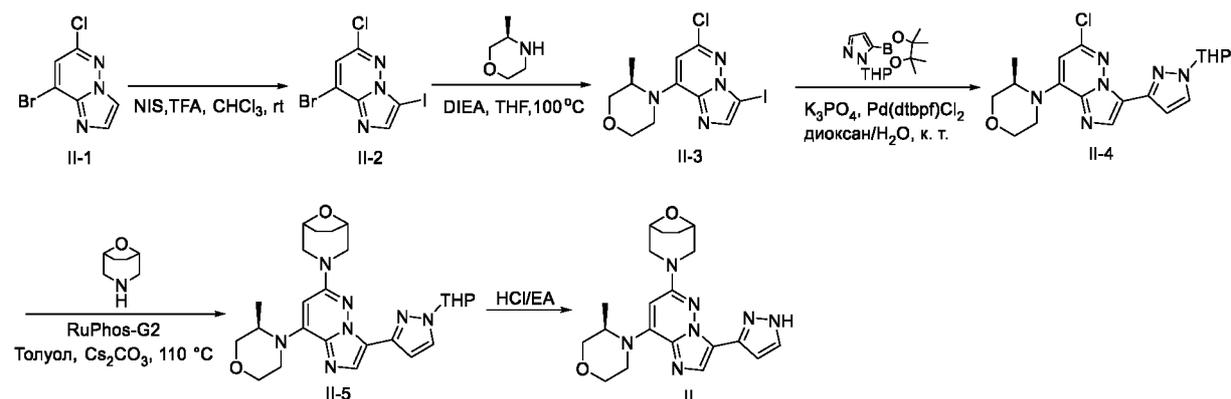
[0224] Стадия 2. Соединение формулы (I-2) подвергают реакции при нагревании с амином в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как NMP, с получением соединения формулы (I-3).

[0225] Стадия 3. Соединение формулы (I-3) подвергают реакции с реагентом иодирования, таким как NIS, в растворителе, таком как CAN, при комнатной температуре, с получением соединения формулы (I-4).

[0226] Стадия 4. Соединение формулы (I-4) подвергают сочетанию по Судзуки при нагревании в присутствии реагента сочетания, такого как Pd(dtbpf)Cl₂/H₃PO₄, в растворителе, как диоксан/вода, при комнатной температуре, с получением соединения формулы (I-5).

5 [0227] Стадия 5. Из соединения формулы (I-5) снимают защиту под действием кислоты с получением соединения формулы (I).

[0228] **Схема синтеза 2:**



[0229] Как проиллюстрировано на схеме 2, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью процесса, включающего следующие стадии:

[0230] Стадия 1. Соединение формулы (II-1) подвергают реакции с реагентом иодирования, таким как NIS, в присутствии кислоты, такой как TFA, в растворителе, таком как CHCl₃, при комнатной температуре, с получением соединения формулы (II-2).

15 [0231] Стадия 2. Соединение формулы (II-2) подвергают реакции при нагревании с амином в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как THF, с получением соединения формулы (II-3).

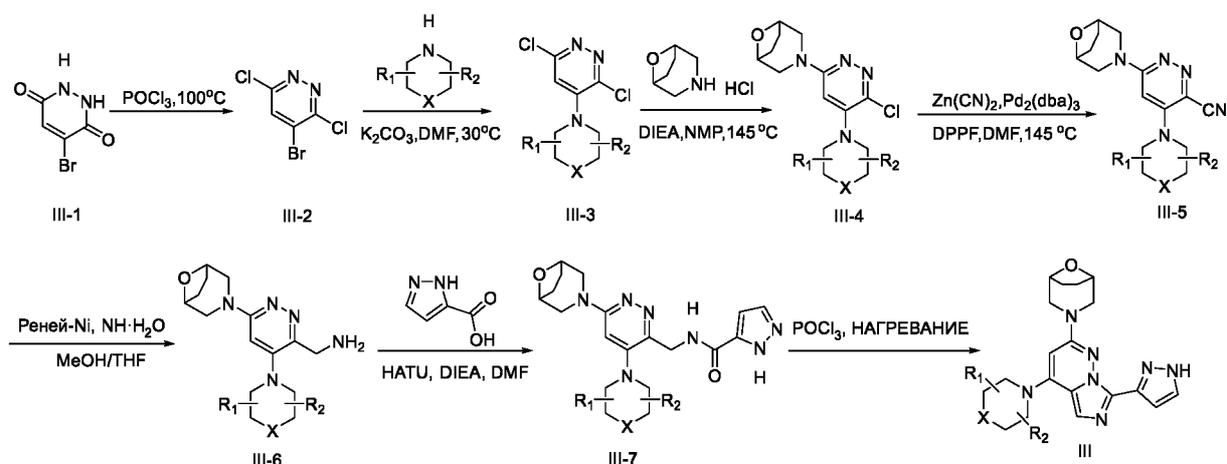
[0232] Стадия 3. Соединение формулы (II-3) подвергают сочетанию по Судзуки при нагревании в присутствии реагента сочетания, такого как Pd(dtbpf)Cl₂/H₃PO₄, в растворителе, таком как диоксан/вода, с получением соединения формулы (II-4).

20 [0233] Стадия 4. Соединение формулы (II-4) подвергают реакции при нагревании с амином под действием катализатора, такого как RuPhos-G2, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как толуол, с получением соединения формулы (II-5).

[0234] Стадия 5. Из соединения формулы (II-5) снимают защиту под действием кислоты,

такой как HCl, с получением соединения формулы (II).

[0235] Схема синтеза 3:



[0236] где R_1 , R_2 , X имеют значения, определенные выше для общей формулы (I).

5 **[0237]** Как проиллюстрировано на схеме 3, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью процесса, включающего следующие стадии:

[0238] Стадия 1. Соединение формулы (III-1) подвергают реакции с реагентом хлорирования, таким как POCl_3 , при нагревании, с получением соединения формулы (III-2).

10 **[0239]** Стадия 2. Соединение формулы (III-2) подвергают реакции с амином в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , в растворителе, таком как ДМФ, при температуре на уровне комнатной, с получением соединения формулы (III-3).

[0240] Стадия 3. Соединение формулы (III-3) подвергают реакции при нагревании с амином в присутствии основания, такого как DIEA, в растворителе, таком как DMF, с получением соединения формулы (III-4).

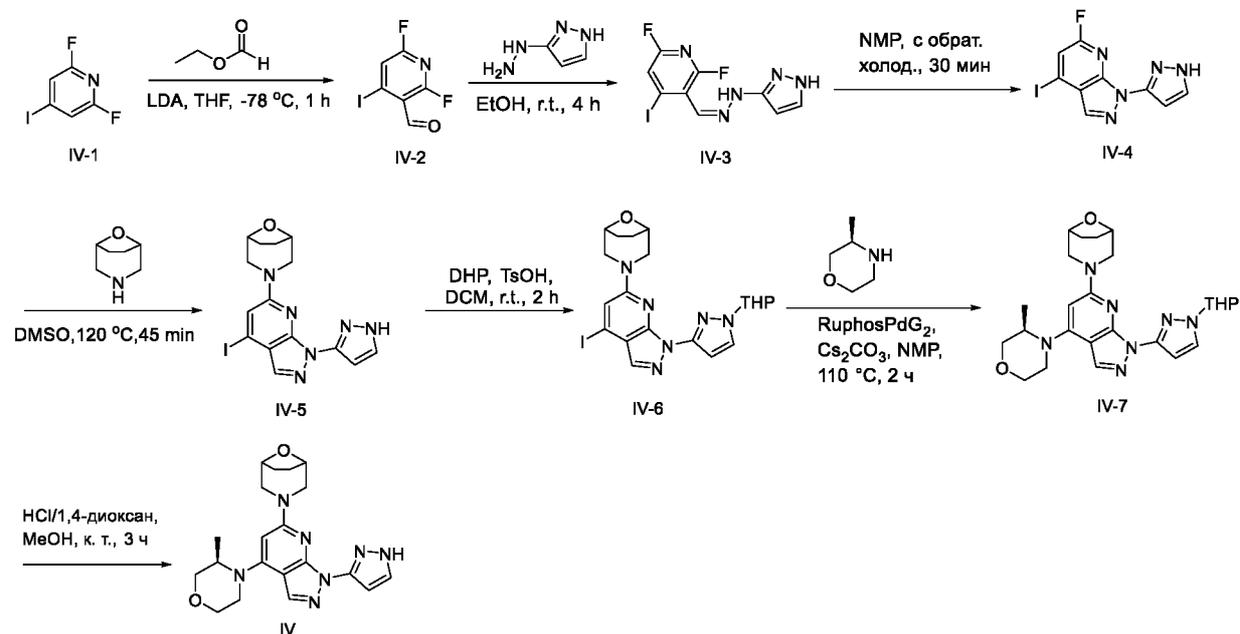
15 **[0241]** Стадия 4. Соединение формулы (III-4) подвергают реакции при нагревании с реагентом цианидирования, таким как Zn(CN)_2 , в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{DPPF}$, в растворителе, таком как DMF, с получением соединения формулы (III-5).

[0242] Стадия 5. Соединение формулы (III-5) подвергают реакции восстановления в присутствии катализатора, такого как никель Ренея/водный аммиак, в растворителе, таком как MeOH/THF, с получением соединения формулы (III-6).

20 **[0243]** Стадия 6. Соединение формулы (III-6) подвергают реакции конденсации в присутствии стимулятора конденсации, такого как HATU/DIEA, в растворителе, таком как DME, с получением соединения формулы (III-7).

[0244] Стадия 7. Соединение формулы (III-7) циклизуют в присутствии POCl_3 при нагревании, например при 100–150 °С, с получением соединения формулы (III).

[0245] **Схема синтеза 4:**



5 [0246] Как проиллюстрировано на схеме 4, соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с помощью процесса, включающего следующие стадии:

[0247] Стадия 1. Соединение формулы (IV-1) подвергают реакции с формиатом, таким как этилформиат, под действием основания, такого как LDA, в растворителе, таком как THF, при низкой температуре, с получением соединения формулы (IV-2).

10 [0248] Стадия 2. Соединение формулы (IV-2) подвергают реакции с 3-гидразин-1H-пиразолом в растворителе, таком как этанол, при комнатной температуре, с получением соединения формулы (IV-3).

[0249] Стадия 3. Соединение формулы (IV-3) циклизуют в растворителе, таком как NMP, при повышенной температуре, например, при кипячении с обратным холодильником, с
15 получением соединения формулы (IV-4).

[0250] Стадия 4. Соединение формулы (IV-4) подвергают реакции при нагревании с амином в растворителе, таком как DMSO, с получением соединения формулы (IV-5).

[0251] Стадия 5. Соединение формулы (IV-5) защищают защитной группой, такой как DHP/TsOH, в растворителе, таком как DCM, при комнатной температуре, с получением
20 соединения формулы (IV-6).

[0252] Стадия 6. Соединение формулы (IV-6) связывают при нагревании с амином в присутствии реагента сочетания, такого как Pd(dtbpf)Cl₂/CsCO₃, в растворителе, таком как NMP, с получением соединения формулы (IV-7).

5 [0253] Стадия 7. Из соединения формулы (IV-6) снимают защиту с получением соединения формулы (IV).

[0254] Вышеупомянутые схемы синтеза лишь иллюстрируют получение некоторых соединений по настоящему изобретению. Соединения по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, производные стабильных изотопов, фармацевтически приемлемые соли или сольваты могут быть получены различными методами, включая
10 методы, приведенные выше, методы, приведенные в примерах, или аналогичные им методы, специалистами в данной области на основе вышеупомянутых схем синтеза в сочетании с традиционными методиками для данной области.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0255] Технические решения настоящего изобретения дополнительно
15 проиллюстрированы ниже со ссылкой на конкретные примеры, но объем защиты настоящего изобретения ими не ограничивается. Все модификации или эквивалентные замены, которые не выходят за рамки концепции настоящего изобретения, включены в объем защиты настоящего изобретения.

[0256] Экспериментальные методы без указанных условий в следующих примерах
20 обычно соответствуют стандартным условиям для этого типа реакции или соответствуют условиям, предложенным производителями. Когда конфигурация хирального центра не указана в следующих примерах, это означает, что он может существовать в виде одного энантиомера или смеси энантиомеров, и специалисты в данной области могут определять стабильные и возможные изомерные формы соединения. Проценты и части указаны по
25 массе, если не указано иное. Если не указано иное, соотношения жидкостей указаны по объему, а используемые в данном документе температуры указаны в градусах Цельсия.

[0257] Если не указано иное, экспериментальные материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, могут быть получены из коммерческих источников, приготовлены

в соответствии с методами предшествующего уровня техники или получены в соответствии с методами, аналогичными раскрытым в настоящей заявке. Если не указано иное, всё сырье, используемое в настоящем изобретении, является коммерчески доступным и может использоваться непосредственно без дополнительной очистки, при этом 5,7-дихлорпиразоло[1,5-А]пиримидин, используемый в следующих примерах, был приобретен у компании Shanghai Haohong Biomedical Technology Co., Ltd. (Leyan, CAS: 57489-77-7, номер партии: Ld102321002), 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-В]пиридазин был приобретен у компании Shaoyuan Technology (Shanghai) Co., Ltd. (CAS: 933190-51-3, номер партии: J140-1157-27), гидрохлорид 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана был приобретен у компании Shanghai Bide Medical Technology Co., Ltd. (CAS: 54745-74-3, номер партии: BGX458).

[0258] Используемые в данном документе сокращения имеют значения, обычно понимаемые в данной области, если в описании четко не указано иное. Ниже приведены значения сокращений, использованных в данном описании.

Pd ₂ (dba) ₃	Три(дибензилиденацетон)дипалладий
Pd(dtbpf)Cl ₂	1,1-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен дихлорпалладий(ii)
DPPF	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
RuPhosPdG2	Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил)палладий(II)
HATU	2-(7-азобензотриазол)-N,N,N',N'-тетраметилмочевины гексафторфосфат
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DCM	Дихлорметан
EA	Этилацетат
PE	Петролейный эфир
NIS	N-иодосукцинимид
DMF	N,N-диметилформамид
ACN	Ацетонитрил
DHP	3,4-дигидро-2H-пиран

NMP	N-метилпирролидон
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
ИЭР	Ионизация электрораспылением
<i>m/z</i>	Соотношение массы к заряду
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография

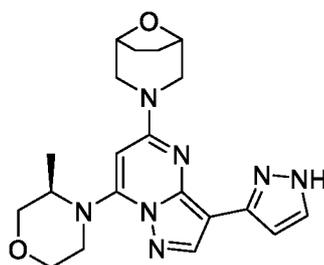
[0259] Примеры синтеза

[0260] При получении целевых соединений, предложенных настоящим изобретением, проводили колоночную хроматографию с силикагелем (300–400 меш), произведенным компанией Rushan Sun Desiccant Co., Ltd.; проводили тонкослойную хроматографию с GF254 (0,25 мм); проводили спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) на спектрометре для ядерного магнитного резонанса Varian-400; проводили жидкостную хроматографию / масс-спектрометрию (ЖХ/МС) с помощью оборудования для жидкостной хроматографии / масс-спектрометра Agilent Technology ESI 6120.

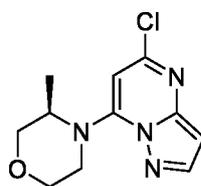
[0261] Кроме того, все операции с легкоокисляемым или легкогидролизуемым сырьем проводятся в атмосфере азота.

[0262] Если структура соединения по настоящему изобретению не соответствует его названию, обычно имеет значение структурная формула, если только из контекста не может быть определено, что название соединения является правильным.

[0263] Пример 1. 3-(7-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

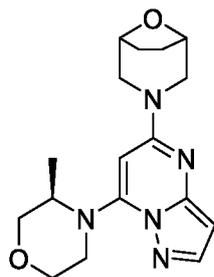


[0264] Стадия 1. Синтез (R)-4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилморфолина



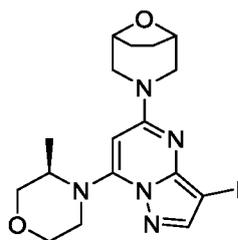
[0265] Раствор 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (5,0 г, 26,6 ммоль), (*R*)-3-метилморфолина (8,07 г, 79,8 ммоль), DIEA (10,31 г, 79,8 ммоль) в NMP (30,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 0,5 ч, затем реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры для разбавления раствора добавляли DCM (150 мл), затем промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл × 5), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1–1:2) с получением целевого соединения (6,50 г, выход 96,7%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 253,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,01 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,50 (д, *J* = 2,3 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,22–5,08 (м, 1H), 4,13–3,95 (м, 2H), 3,89–3,80 (м, 1H), 3,80–3,75 (м, 1H), 3,74–3,68 (м, 1H), 3,67–3,62 (м, 1H), 1,30 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H).

[0266] Стадия 2. Синтез 3-(7-((*R*)-3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



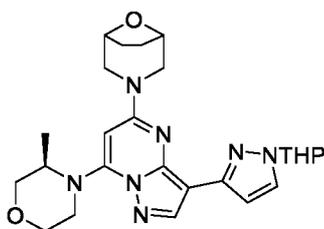
[0267] К раствору (*R*)-4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3-метилморфолина (200 мг, 0,791 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (268 мг, 1,79 ммоль) в NMP (15,0 мл) добавляли DIEA (306 мг, 2,37 ммоль). Реакционная смесь вступала в реакцию в микроволновом реакторе при 140 °С в течение 2 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем добавляли EA (35,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением целевого соединения (120 мг, выход 46,0%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 330,1 [M+H]⁺.

[0268] Стадия 3. Синтез 3-(3-иод-7-((*R*)-3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0269] К раствору 3-(7-((*R*)-3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (120 мг, 0,364 ммоль) в ацетонитриле (5,00 мл) добавляли NIS (82 мг, 0,364 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, после чего реакцию останавливали, затем добавляли воду (10,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3); объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением целевого соединения (100 мг, выход 60,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 456,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,08–3,91 (м, 3H), 3,90–3,80 (м, 2H), 3,74 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 3,68–3,57 (м, 1H), 3,40–3,15 (м, 3H), 2,03–1,96 (м, 2H), 1,93–1,83 (м, 2H), 1,25–1,14 (м, 3H).

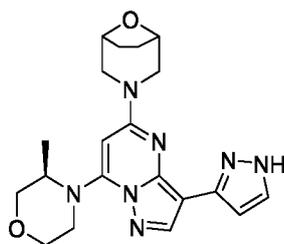
[0270] Стадия 4. Синтез 3-(7-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0271] В атмосфере азота к раствору 3-(3-иод-7-((*R*)-3-метилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (100 мг, 0,219 ммоль) добавляли $Pd(dtbpf)Cl_2$ (14,0 мг, 0,0219 ммоль), фосфат калия (139 мг, 0,658 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (91,6 мг, 0,329 ммоль) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и воде (1,00 мл); после перемешивания реакционной смеси при 60 °С в течение 16 часов реакцию останавливали. Затем добавляли воду (30,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и

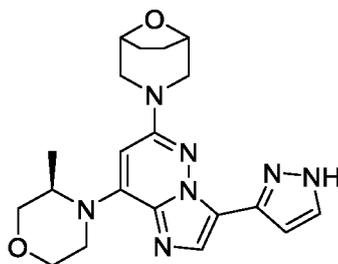
фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (100 мг, выход 94,9%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 480,1 $[M+H]^+$.

5 **[0272] Стадия 5.** 3-(7-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

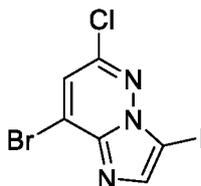


[0273] При комнатной температуре 3-(7-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-
10 азабицикло[3.2.1]октан (100 мг, 0,208 ммоль) и раствор соляной кислоты в этилацетате (5,00 мл, 3М) добавляли в реакционную колбу; после перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов реакцию останавливали. Раствор концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05%
15 муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (75,8 мг, выход 91,9%, бледно-желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 396,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,62 (уш.с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,64–7,47 (м, 1H), 6,77–6,63 (м, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,15–5,07 (м, 1H), 4,49–4,44 (м, 2H), 4,19–4,10 (м, 1H), 4,09–4,01 (м, 1H), 3,96–3,91 (м, 1H), 3,85–3,80 (м, 1H), 3,70–3,63 (м, 2H), 3,57–3,50 (м, 1H), 3,40–3,34 (м, 1H), 3,14–3,07 (м, 2H), 1,88–1,81
20 (м, 2H), 1,79–1,72 (м, 2H), 1,10 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[0274] Пример 2. 3-(8-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-
b]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

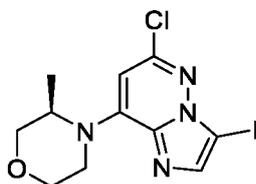


[0275] Стадия 1. Синтез 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-*b*]пиридазина



[0276] NIS (484 мг, 2,15 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (500 мг, 2,15 ммоль) в трихлорметане (10,0 мл) и трифторуксусной кислоте (1,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем реакцию останавливали. Затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25,0 мл), экстрагировали EA (30,0 мл × 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 64,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 357,7, 359,7 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (с, 1H), 7,56 (с, 1H).

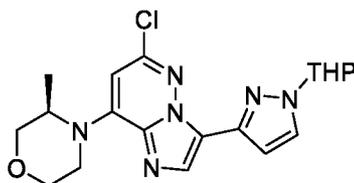
[0277] Стадия 2. Синтез (*R*)-4-(6-хлор-3-иодимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-метилморфолина



[0278] DIEA (541 мг, 4,19 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-*b*]пиридазина (500 мг, 1,40 ммоль) и (*R*)-3-метилморфолина (211 мг, 2,09 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов в атмосфере азота, реакцию останавливали. Затем добавляли EA (35,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (35 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и

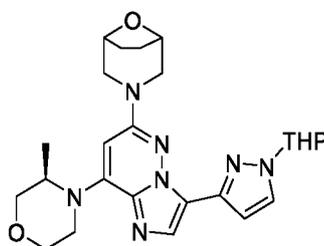
фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 94,6%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 378,8 [M+H]⁺.

5 [0279] Стадия 3. Синтез (3*R*)-4-(6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-метилморфолина



[0280] В атмосфере азота к раствору (*R*)-4-(6-хлор-3-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-метилморфолина (400 мг, 1,06 ммоль) добавляли Pd(dtbpf)Cl₂ (67,3 мг, 0,105 ммоль), калия фосфат (448 мг, 2,11 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (293 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2,00 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, реакцию останавливали. Затем добавляли воду (25,0 мл), экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (320 мг, выход 75,1%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 403,1 [M+H]⁺.

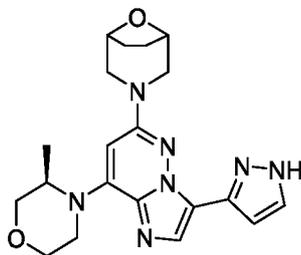
[0281] Стадия 4. Синтез 3-(8-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0282] В атмосфере азота к раствору (3*R*)-4-(6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-ил)-3-метилморфолина (300 мг, 0,744 ммоль) добавляли карбонат цезия (727 мг, 2,23 ммоль), 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

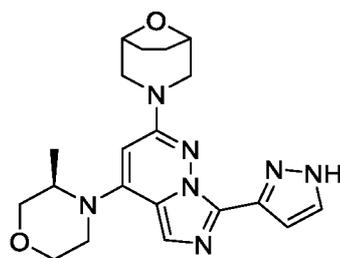
гидрохлорид (168 мг, 1,12 ммоль) и RuPhosPdG2 (58,1 мг, 0,0744 ммоль) в толуоле (15,0 мл); реакцию перемешивали при 110 °С в течение 16 часов, реакцию останавливали. Затем добавляли воду (25,0 мл), экстрагировали ЕА (25,0 мл × 3), и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (100 мг, выход 28,0%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 480,2 $[M+H]^+$.

5 **[0283] Стадия 5.** Синтез 3-(8-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

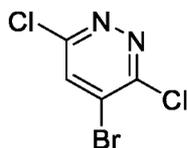


10 **[0284]** При комнатной температуре 3-(8-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (100 мг, 0,208 ммоль) и раствор соляной кислоты в ЕА (10,0 мл, 3М) добавляли в реакционную колбу; реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (38,7 мг, выход 47,0%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 396,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,33–12,85 (м, 1H), 7,84–7,72 (м, 1H), 7,14–6,86 (м, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,63–5,33 (м, 1H), 4,51–4,43 (м, 2H), 4,15–3,99 (м, 1H), 4,00–3,93 (м, 1H), 3,81–3,71 (м, 4H), 3,66–3,57 (м, 1H), 3,39–3,34 (м, 1H), 3,30–3,25 (м, 1H), 3,07–2,99 (м, 2H), 1,90–1,81 (м, 4H), 1,15 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H).

25 **[0285] Пример 3.** 3-(4-((*R*)-3-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

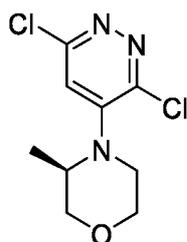


[0286] Стадия 1. Синтез 4-бром-3,6-дихлорпиридазина



[0287] 4-Бром-1,2-дигидропиридазин-3,6-дион (5,50 г, 28,8 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (35,0 мл), смесь нагревали до 100 °С, и она реагировала в течение 16 часов, реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее медленно добавляли в ледяную воду, доводили рН до 7, затем экстрагировали ЕА (100,0 мл × 3), органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 20:1–5:1) с получением целевого соединения (5,00 г, выход 76,2%, бледно-желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 227,0 $[M+H]^+$.

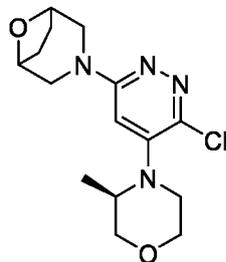
[0288] Стадия 2. Синтез (*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина



[0289] Карбонат калия (6,59 г, 47,7 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (2,73 г, 12,0 ммоль) и (*R*)-3-метилморфолина (2,40 г, 23,7 ммоль) в DMF (37,0 мл); в атмосфере азота, реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 часов, реакцию останавливали. Добавляли воду (45,0 мл), затем экстрагировали ЕА (60,0 мл × 3), органические слои промывали насыщенным соевым раствором (45,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной

хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1–2:1) с получением целевого соединения (2,36 г, выход 79,4%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 248,1 $[M+H]^+$.

[0290] Стадия 3. Синтез 3-(6-хлор-5-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



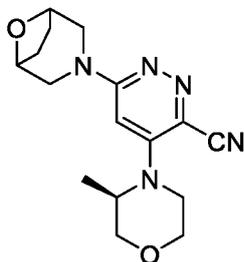
5

[0291] DIEA (2,26 г, 17,5 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (1,44 г, 5,80 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (1,30 г, 8,68 ммоль) в NMP (26,0 мл), после перемешивания реакционной смеси при 145 °С в течение 16 часов реакцию останавливали. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25,0 мл), затем экстрагировали ЕА (30,0 мл × 2), органические слои промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1–1:1) с получением целевого соединения (1,50 г, выход 79,6%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 325,2 $[M+H]^+$.

10

15

[0292] Стадия 4. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила

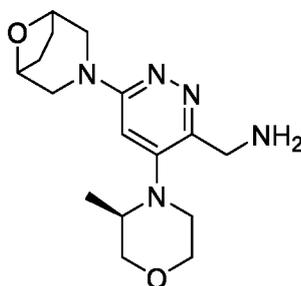


20

[0293] К раствору смеси 3-(6-хлор-5-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана в воде (8 капель) и DMF (40,0 мл) добавляли цианид цинка (1,08 г, 9,18 ммоль), DPPF (510 мг, 0,918 ммоль) и Pd2(dba)3 (421 мг, 0,459 ммоль). В атмосфере азота, после перемешивания реакционной смеси при 145 °С в течение ночи, реакцию

останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (30,0 мл), затем экстрагировали ЕА (35,0 мл × 3), органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1–1:2) с получением целевого соединения (1,10 г, выход 76,0%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 316,3 $[M+H]^+$.

[0294] Стадия 5. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина

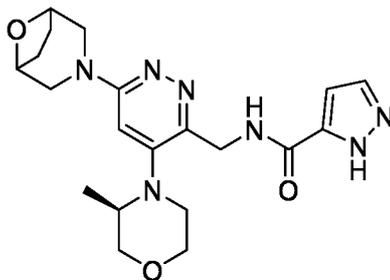


10

[0295] Водный аммиак (5,00 мл) и никель Ренея (~1,15 г) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (1,03 г, 3,27 ммоль) в THF (30,0 мл). После продувания водородом три раза реакционная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых остатков, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (1,00 г, выход 95,9%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 320,3 $[M+H]^+$.

15

[0296] Стадия 6. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

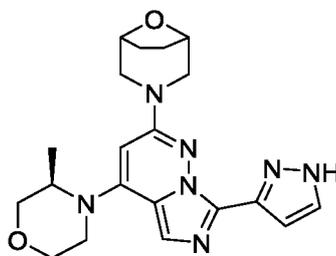


20

[0297] HATU (2,85 г, 7,48 ммоль) и DIEA (1,19 г, 9,35 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-

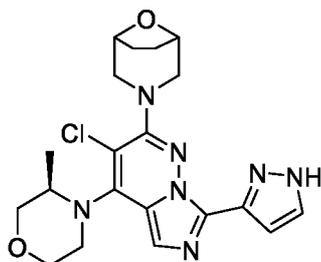
ил)метанамина (1,20 г, 3,74 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (505 мг, 4,49 ммоль) в DMF (28,0 мл), реакционную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4 часов, реакцию останавливали. Реакционную смесь разбавляли водой (15,0 мл), затем экстрагировали DCM:MeOH = 10:1 (20,0 мл × 3), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15,0 мл × 4), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:MeOH = 50:1–10:1) с получением целевого соединения (660 мг, выход 42,7%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 414,2 [M+H]⁺.

10 **[0298] Стадия 7.** Синтез 3-(4-((*R*)-3-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0299] *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (660 мг, 1,60 ммоль) растворяли в растворе оксихлорида фосфора (23,0 мл), после реагирования реакционной смеси при 145 °С в течение 3 часов реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка оксихлорида фосфора; полученный остаток отделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (36,8 мг, выход 5,83%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 396,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,22 (уш.с, 1H), 7,76–7,54 (м, 2H), 7,11–7,04 (м, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,50–4,42 (м, 2H), 4,38–4,30 (м, 1H), 3,99–3,92 (м, 1H), 3,85–3,75 (м, 3H), 3,74–3,68 (м, 1H), 3,65–3,57 (м, 1H), 3,50–3,38 (м, 2H), 3,11–3,00 (м, 2H), 1,90–1,78 (м, 4H), 1,15 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

25 **[0300] Пример 4.** 3-(3-хлор-4-((*R*)-3-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



[0301] К раствору *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октил-3-ил)-4-((*R*)-3-метилморфолин)пиазин-3-ил)метил)-1*H*-пиазол-5-формамида (6,50 г, 15,72 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли оксихлорид фосфора (25,0 мл), после реагирования

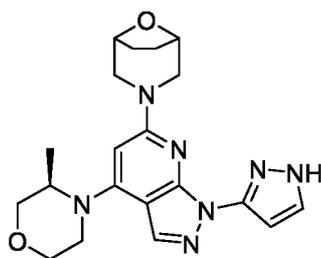
5 реакционной смеси при 90 °С в течение 1,5 ч реакцию останавливали. После охлаждения реакции до комнатной температуры реакционную смесь медленно по каплям добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия при 0 °С, затем доводили рН до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0 °С, затем экстрагировали ЕА (200,0 мл × 3); объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл

10 × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и дважды очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% водного аммиака и ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (1,50 г, выход 22,2%, зеленое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 430,2

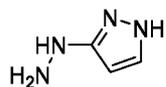
15 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,74 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,50–4,40 (м, 2H), 4,10–4,01 (м, 1H), 4,00–3,91 (м, 2H), 3,84–3,71 (м, 3H), 3,66–3,60 (м, 1H), 3,42–3,35 (м, 2H), 3,34–3,32 (м, 1H), 2,97 (д, *J* = 11,8 Гц, 1H), 2,38–2,31 (м, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 2,01–1,91 (м, 2H), 1,23 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[0302] Пример 5. 3-(4-((*R*)-3-метилморфолино)-1-(1*H*-пиазол-3-ил)-1*H*-пиазоло[3,4-*b*]пиадин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

20

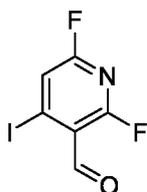


[0303] Синтез промежуточного соединения 3-гидразинил-1*H*-пиазола



[0304] Добавляли 1*H*-пиразол-3-амин (1,00 г, 12,0 ммоль) к водному раствору 6 моль/л соляной кислоты (7 мл), реакционную смесь охлаждали до $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$, к реакционной смеси добавляли водный раствор 1 моль/л нитрита натрия (12 мл, 12,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли раствор дигидрата хлорида олова (5,43 г, 24,1 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (24 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения (9,00 г, неочищенное, ярко-желтое твердое вещество).

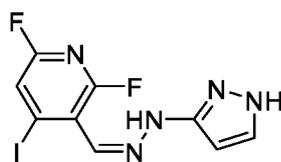
[0305] Стадия 1. Синтез 2,6-дифтор-4-иодникотинальдегида



[0306] Добавляли 2,6-дифтор-4-иодпиридин (5,00 г, 20,7 ммоль) в трехгорлую колбу, загруженную безводным тетрагидрофураном (75 мл). Смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота, добавляли диизопропиламид лития (2 моль/л раствор в тетрагидрофуране) (12,5 мл, 24,9 ммоль), перемешивали в течение 1 часа, медленно добавляли этилформиат (2,31 г, 31,1 ммоль). После дальнейшего перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут при ТСХ обнаружено, что сырье прореагировало полностью; к реакционному раствору добавляли муравьиную кислоту (1,91 г, 41,5 ммоль), перемешивали при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут, добавляли ЕА (25 мл), а затем нагревали до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и добавляли воду (30 мл). Перемешивание прекращали, добавляли дополнительное количество ЕА (25 мл) для экстракции, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, остаток отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (3,54 г, выход 63,4%, твердое вещество).

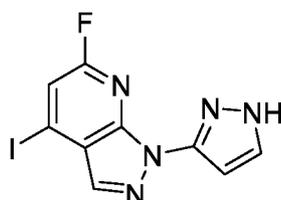
[0307] Стадия 2. Синтез 3-((2-(1*H*-пиразол-3-ил)гидразинилиден)метил)-2,6-дифтор-4-

иодпиридина



[0308] К водному раствору этанола (20 мл, 95%) добавляли 2,6-дифтор-4-иодникотинальдегид (1,00 г, 3,72 ммоль) и 3-гидразинил-1H-пиразол (9,00 г, неочищенный).
5 Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении, к остатку добавляли ЕА (30 мл) и хорошо перемешивали, к хорошо перемешанной суспензии по каплям медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и энергично перемешивали, чтобы довести смесь до щелочных условий, далее перемешивали в течение 15 минут, экстрагировали ЕА,
10 промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, перегоняли при пониженном давлении, разделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (1,40 г, неочищенное, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 349,9 $[M+H]^+$.

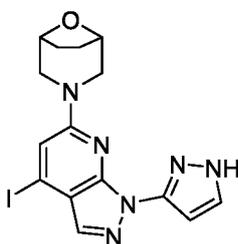
[0309] Стадия 3. Синтез 6-фтор-4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-
15 b]пиридина



[0310] Растворяли 3-((2-(1H-пиразол-3-ил)гидразинилиден)метил)-2,6-дифтор-4-иодпиридин (1,40 г, 4,01 ммоль) в NMP (19 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. После контроля с
20 помощью ЖХ-МС завершения реакции реакцию смесь по каплям добавляли к воде (50 мл) для осаждения коричневого твердого вещества; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем снижали до 0 °С, дополнительно перемешивали в течение 10 минут, суспензию фильтровали через вакуумируемую воронку, твердые вещества собирали, а водную фазу экстрагировали ЕА (10 мл×2). Объединенные

органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью препаративной ТСХ (силикагель, РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (838 мг, 2-стадийный выход 68,5%, коричнево-желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 329,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,09 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,93 (т, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,66 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H).

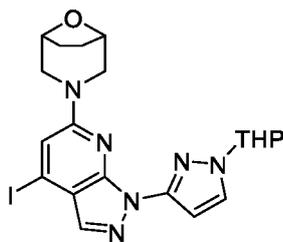
[0311] Стадия 4. Синтез 3-(4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



10
[0312] Растворили 6-фтор-4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (538 мг, 1,63 ммоль) в $DMSO$ (3 мл). Полученную смесь равномерно перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота и добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (367 мг, 2,45 ммоль); реакционный раствор нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 45 минут. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции реакционную смесь по каплям добавляли к воде (30 мл) для осаждения коричневатого-желтого твердого вещества; смешанный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем охлаждали до 0 °С. Далее перемешивали в течение 10 минут, суспензию фильтровали через вакуумируемую воронку, 20 твердые вещества собирали, а водную фазу экстрагировали ЕА (10 мл \times 2). Остаток отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (300 мг, выход 43,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 423,0 $[M+H]^+$.

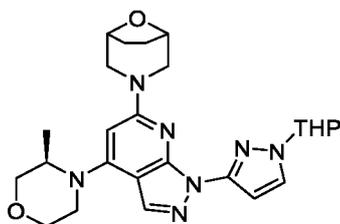
[0313] Стадия 5. Синтез 3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

25



[0314] Последовательно добавляли 3-(4-иод-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-
b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (300 мг, 0,711 ммоль), DHP (120 мг, 1,42
ммоль), моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (14 мг, 0,071 ммоль) к DCM (5 мл).
5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После
контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (10
мл), экстрагировали EA (10 мл × 2). Органические слои объединяли и промывали
насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.
Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного
10 продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью препаративной ТСХ
(силикагель, PE:EA = 1:2) с получением целевого соединения (330 мг, выход 91,7%,
бесцветная маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 507,0 $[M+H]^+$.

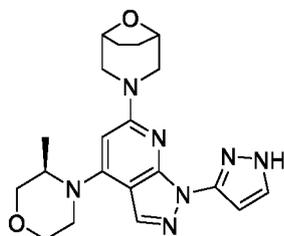
[0315] **Стадия 6.** Синтез 3-(4-((*R*)-3-метилморфолино)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-
ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



15 [0316] Добавляли 3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-
пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (160 мг, 0,316 ммоль), (*R*)-
3-метилморфолин (64 мг, 0,632 ммоль), RuPhosPdG2 (25 мг, 0,032 ммоль) и карбонат цезия
(309 мг, 0,948 ммоль) к NMP (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение
20 2 часов в атмосфере азота, и после контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к
реакционной смеси добавляли воду (10 мл), экстрагировали EA (10 мл × 2). Объединенные
органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным
сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

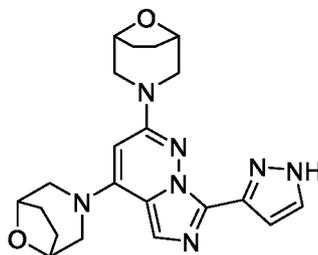
получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (110 мг, выход 72,6%, бесцветная маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 480,2 $[M+H]^+$.

5 [0317] Стадия 7. Синтез 3-(4-((R)-3-метилморфолино)-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

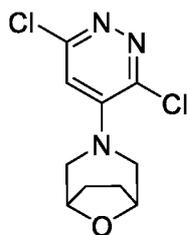


10 [0318] К раствору 3-(4-((R)-3-метилморфолино)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (110 мг, 2,4 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л соляной кислоты в 1,4-диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (12,2 мг, выход 13,4%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 396,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 4,52–4,42 (м, 2H), 4,42–4,26 (м, 1H), 4,01–3,84 (м, 3H), 3,80–3,69 (м, 2H), 3,65–3,55 (м, 2H), 3,39–3,27 (м, 1H), 3,07–2,97 (м, 2H), 1,87–1,79 (м, 2H), 1,80–1,70 (м, 2H), 1,16 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

15 [0319] Пример 6. 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

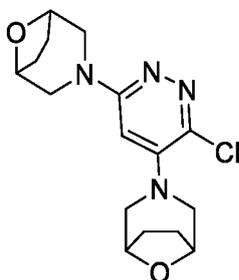


20 [0320] Стадия 1. Синтез 3-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



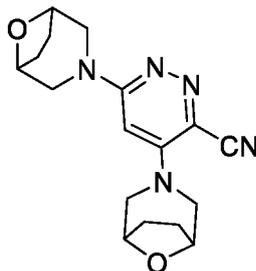
[0321] Карбонат калия (1,21 г, 8,78 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (1,00 г, 4,39 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (745 мг, 4,98 ммоль) в DMF (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем к реакционной смеси добавляли EA (35,0 мл), ее промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали на колонке с силикагелем (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (700 мг, выход 61,3%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 260,1 $[M+H]^+$.

[0322] Стадия 2. Синтез 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



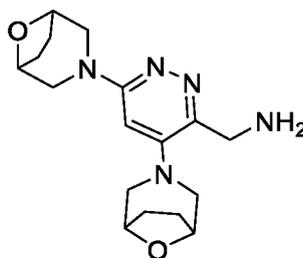
[0323] DIEA (1,04 г, 8,07 ммоль) добавляли к раствору 3-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (609 мг, 4,07 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (609 мг, 4,07 ммоль) в NMP (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °C в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем к реакционной смеси добавляли EA (35,0 мл), ее промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (550 мг, выход 60,7%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 337,0 $[M+H]^+$.

[0324] Стадия 3. Синтез 4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-карбонитрила



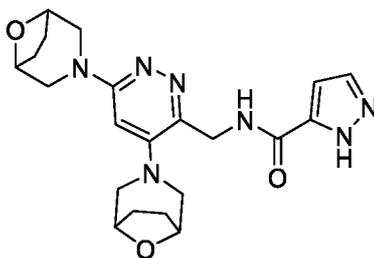
[0325] DPPF (181 мг, 0,326 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (149 мг, 0,163 ммоль) добавляли к раствору 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (550 мг, 1,63 ммоль) и цианида цинка (383 мг, 3,27 ммоль) в DMF (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем к реакционной смеси добавляли EA (35,0 мл), ее промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (350 мг, выход 65,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 328,2 [M+H]⁺.

[0326] Стадия 4. Синтез (4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



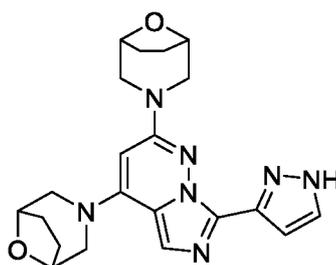
[0327] Никель Ренея (~314 мг, 5,35 ммоль) добавляли к раствору 4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-карбонитрила (350 мг, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в среде водорода, и реакцию останавливали. Затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (300 мг, выход 84,7%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 332,2 [M+H]⁺.

[0328] Стадия 5. Синтез *N*-((4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0329] НАТУ (413 мг, 1,09 ммоль) и DIEA (351 мг, 2,72 ммоль) добавляли к раствору (4-
5 (8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метиламина (300 мг, 0,905 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (101 мг, 0,905 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и
10 полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 0:1) с получением целевого соединения (200 мг, выход 51,9%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 426,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,27 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,60 (д, $J = 5,1$ Гц, 2H), 4,46–4,37 (м, 4H), 3,93–3,86 (м, 2H), 3,00–2,96 (м, 6H), 2,05–2,02 (м, 2H), 1,89–1,80 (м, 4H), 1,76–1,73 (м, 2H).

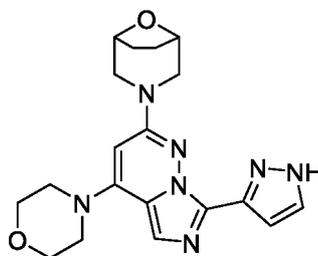
15 [0330] Стадия 6. Синтез 3-(4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



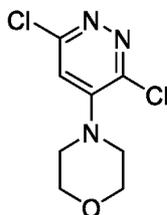
[0331] *N*-((4-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-формаид (200 мг,
20 0,470 ммоль) и оксихлорид фосфора (10,0 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор медленно добавляли к насыщенному

водному раствору бикарбоната натрия и доводили до pH=7 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, затем смешанный раствор экстрагировали EA (20,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (21,3 мг, выход 11,1%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 408,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,39–12,85 (с, 1H), 7,72–7,55 (м, 2H), 7,07 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,49–4,42 (м, 4H), 3,81–3,71 (м, 4H), 3,23–3,19 (м, 2H), 3,07–3,01 (м, 2H), 1,91–1,80 (м, 8H).

10 **[0332] Пример 7. 3-(4-морфолино-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан**

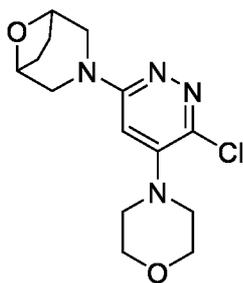


[0333] Стадия 1. Синтез 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина



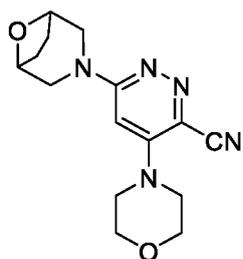
15 **[0334]** Карбонат калия (1,69 г, 12,3 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (700 мг, 3,07 ммоль) и морфолина (535 мг, 6,14 ммоль) в DMF (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (10,0 мл), экстрагировали EA (15,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15,0 мл × 4), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:1) с получением целевого соединения (700 мг, выход 97,3%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 234,0 $[M+H]^+$.

[0335] Стадия 2. Синтез 3-(6-хлор-5-морфолинопиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0336] DIEA (1,16 г, 8,97 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)морфолина (700 мг, 2,99 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (671 мг, 4,49 ммоль) в NMP (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (15,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3), объединенные органические слои промывали водой (15,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (15,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1–1:2) с получением целевого соединения (800 мг, выход 86,1%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 311,2 $[M+H]^+$.

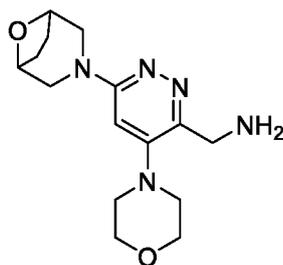
[0337] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридазин-3-карбонитрила



[0338] Цианид цинка (453 мг, 3,86 ммоль), DPPF (214 мг, 0,386 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (177 мг, 0,193 ммоль) добавляли к смешанному раствору 3-(6-хлор-5-морфолинопиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (600 мг, 1,93 ммоль) в воде (5 капель) и DMF (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (15,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3), объединенные органические

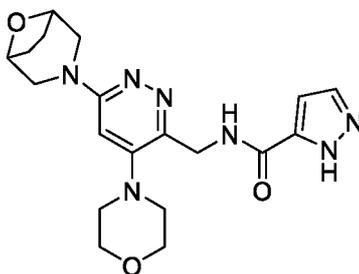
слои промывали водой (15,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (10,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:3) с получением целевого соединения (360 мг, выход 61,9%, коричневое твердое
5 вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 302,3 $[M+H]^+$.

[0339] Стадия 4. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридазин-3-ил)метанамина



[0340] К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридазин-3-карбонитрила (350 мг, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли водный аммиак (2,00 мл) и никель Ренея (~300 мг). После трехкратного продувания водородом реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение ночи в среде водорода, и реакцию
10 останавливали. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления твердого остатка, концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (320 мг, выход 87,7%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 306,1 $[M+H]^+$.
15

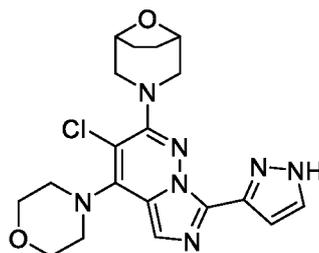
[0341] Стадия 5. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0342] HATU (599 мг, 1,58 ммоль) и DIEA (271 мг, 2,10 ммоль) добавляли к раствору (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридазин-3-ил)метиламина (320 мг, 1,05 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (118 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (13,0 мл), реакционную смесь подвергали реакции при комнатной
20

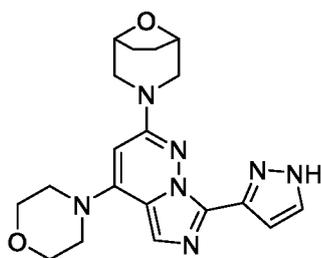
температуре в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 100:1–30:1) с получением целевого соединения (170 мг, выход 40,6%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 400,3 [M+H]⁺.

[0343] Стадия 6. Синтез 3-(3-хлор-4-морфолино-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



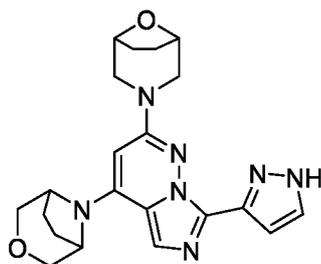
[0344] Оксихлорид фосфора (1,00 мл) добавляли к раствору *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-морфолинопиридин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-формамида (170 мг, 0,426 ммоль) в ацетонитриле (4,00 мл), реакционная смесь реагировала при 90 °С в течение 1 часа, реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры реакционный раствор медленно по каплям добавляли к насыщенному раствору бикарбоната натрия при 0 °С, затем доводили рН до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0 °С и экстрагировали ЕА (15,0 мл × 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали на пластине с силикагелем (DCM:метанол = 20:1) с получением целевого соединения (80,0 мг, выход 45,2%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 416,1 [M+H]⁺.

[0345] Стадия 7. Синтез 3-(4-морфолино-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

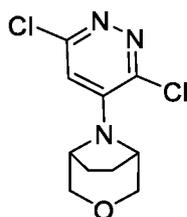


[0346] Добавляли палладий-углерод (50,0 мг) к смешанному раствору 3-(3-хлор-4-морфолино-7-(1*H*-пиразолил-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (80,0 мг, 0,192 ммоль) в метаноле (3,00 мл) и тетрагидрофуране (3,00 мл); после трехкратного продувания водородом реакционная смесь реагировала в течение ночи при 50 °С в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых остатков, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученные остатки разделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода, содержащая 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (4,60 мг, выход 6,27%, белое твердое
 5
 10
 вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 382,1 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,83–7,64 (м, 1H), 7,60–7,43 (м, 1H), 7,25–7,02 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,55–4,45 (м, 2H), 3,94–3,79 (м, 6H), 3,51–3,43 (м, 4H), 3,23–3,14 (м, 2H), 2,03–1,93 (м, 4H).

[0347] **Пример 8. 8-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан**
 15

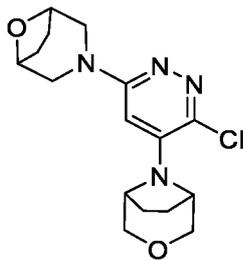


[0348] **Стадия 1. Синтез 8-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана**



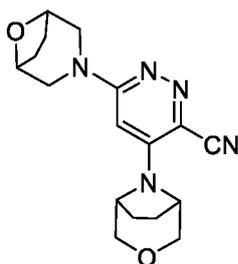
[0349] Карбонат калия (1,82 г, 13,2 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (1,00 г, 4,39 ммоль) и 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (985 мг, 6,58 ммоль) в DMF (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем
5 реакционный раствор разбавляли EA (45,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (1,00 г, выход 87,6%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 259,9 $[M+H]^+$, 261,9 $[M+2+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,72 (с, 1H), 4,44–4,33 (м, 2H), 3,91–3,82 (м, 2H), 3,72–3,62 (м, 2H), 2,21–2,12 (м, 2H), 2,06–1,95 (м, 2H).

[0350] Стадия 2. Синтез 8-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпириазин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана



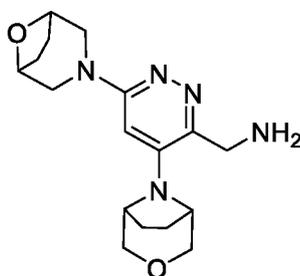
[0351] DIEA (1,49 г, 11,5 ммоль) добавляли к раствору 8-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (1,00 г, 3,84 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (1,15 г, 7,69 ммоль) в NMP (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в атмосфере азота в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем реакционный
15 раствор разбавляли EA (45,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (770 мг, выход 59,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 337,0 $[M+H]^+$.

[0352] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-карбонитрила



5 **[0353]** DPPF (247 мг, 0,445 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (204 мг, 0,222 ммоль) добавляли к раствору 8-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпирозин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана (750 мг, 2,23 ммоль) и цианида цинка (523 мг, 4,45 ммоль) в DMF (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (35,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с
10 получением целевого соединения (600 мг, выход 82,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 328,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

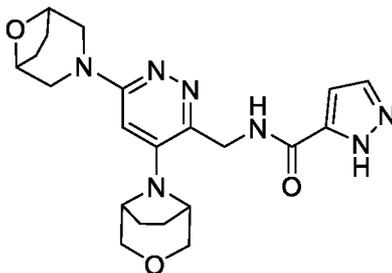
[0354] Стадия 4. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



15 **[0355]** К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридин-3-карбонитрила (600 мг, 1,83 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли никель Ренея (~323 мг, 5,50 ммоль). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при
20 пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (480 мг, выход 79,0%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 332,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

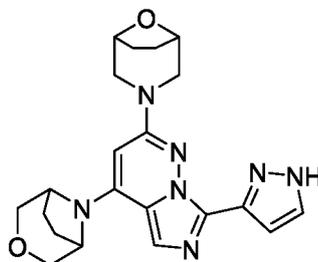
[0356] Стадия 5. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-

азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0357] К раствору (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-ил)метанамина (480 мг, 1,45 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (146 мг, 1,30 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли НАТУ (661 мг, 1,74 ммоль) и DIEA (562 мг, 4,34 ммоль). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 0:1) с получением целевого соединения (400 мг, выход 64,9%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 426,0 $[M+H]^+$.

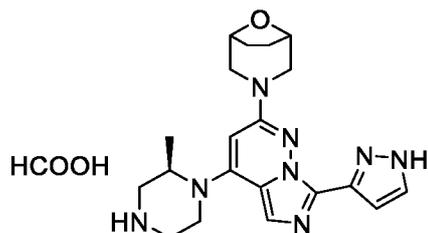
[0358] Стадия 6. Синтез 8-(2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана



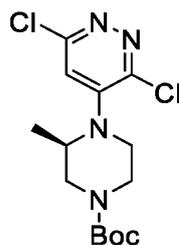
[0359] При комнатной температуре *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-формаид (100 мг, 0,235 ммоль) и оксихлорид фосфора (5,00 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия для доведения до pH=7 на ледяной бане, затем смешанный раствор экстрагировали EA (20,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении,

полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (10,5 мг, выход 11,0%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 408,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,70 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,56–4,48 (м, 4H), 3,90–3,80 (м, 4H), 3,67–3,61 (м, 2H), 3,23–3,14 (м, 2H), 2,18–2,09 (м, 4H), 2,01–1,94 (м, 4H).

[0360] Пример 9. 3-(4-((R)-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформиат



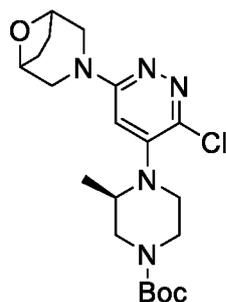
[0361] Стадия 1. Синтез трет-бутил(R)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



[0362] К раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (2,00 г, 8,78 ммоль) и (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,64 г, 13,2 ммоль) в DMF (25,0 мл) добавляли карбонат калия (2,43 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (55,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (35,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (1,60 г, выход 52,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 346,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 6,83 (с, 1H), 4,25–4,08 (м, 2H), 3,89–3,79 (м, 1H), 3,46–3,28 (м, 2H), 3,23–3,02 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,12 (д, J = 6,6 Гц, 3H).

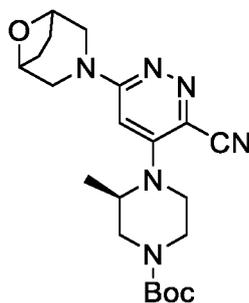
[0363] Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3R)-4-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-

3-хлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



[0364] DIEA (1,79 г, 13,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,60 г, 4,61 ммоль) и 8-окса-3-азабисцикло[3.2.1]октана гидрохлорида (1,38 г, 9,22 ммоль) в NMP (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (55,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (1,20 г, выход 61,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 424,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,11 (с, 1H), 4,54–4,49 (м, 2H), 4,14–3,93 (м, 2H), 3,86–3,81 (м, 1H), 3,77–3,65 (м, 2H), 3,44–3,31 (м, 2H), 3,26–3,10 (м, 3H), 2,90–2,84 (м, 1H), 2,03–1,95 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,02 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

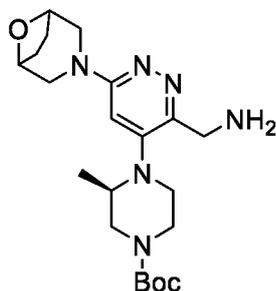
15 [0365] **Стадия 3.** Синтез трет-бутил-(3*R*)-4-(6-(8-окса-3-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-цианопиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



[0366] DPPF (314 мг, 0,556 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (259 мг, 0,283 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил(3*R*)-4-(6-(8-окса-3-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,20 г, 2,83 ммоль) и цианида цинка (665 мг, 5,66 ммоль) в DMF (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов

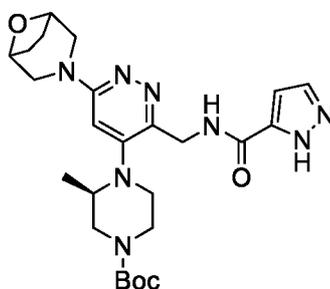
в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (45,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с
5 получением целевого соединения (1,00 г, выход 85,2%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 415,0 $[M+H]^+$.

[0367] Стадия 4. Синтез трет-бутил-(3*R*)-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



10 **[0368]** К раствору трет-бутил-(3*R*)-4-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-цианопиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,21 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли никель Ренея (~212 мг, 3,62 ммоль). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали и концентрировали при
15 пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (400 мг, выход 79,2%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 419,1 $[M+H]^+$.

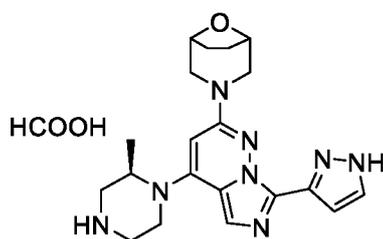
[0369] Стадия 5. Синтез трет-бутил-(3*R*)-4-(3-((1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



20 **[0370]** HATU (436 мг, 1,15 ммоль) и DIEA (371 мг, 2,87 ммоль) добавляли к раствору (3*R*)-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)-3-

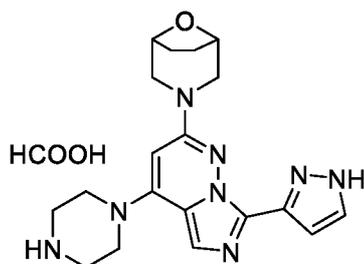
метилпиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 0,956 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилатной кислоты (96,4 мг, 0,860 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 0:1) с получением целевого соединения (300 мг, выход 61,2%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 513,1 $[M+H]^+$.

[0371] Стадия 6. Синтез 3-(4-((*R*)-2-метилпиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформиата

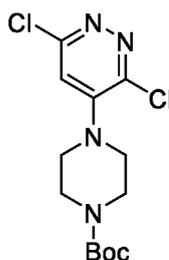


[0372] При комнатной температуре трет-бутил-(3*R*)-4-(3-((1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,195 ммоль) и оксихлорид фосфора (5,00 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия для доведения до pH=7 на ледяной бане, затем смешанный раствор экстрагировали EA (20,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (8,50 мг, выход 11,0%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 395,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,72 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,54–4,49 (м, 2H), 3,93–3,86 (м, 4H), 3,84–3,81 (м, 1H), 3,73–3,59 (м, 2H), 3,53–3,44 (м, 2H), 3,23–3,17 (м, 2H), 2,01–1,93 (м, 4H), 1,32 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

[0373] Пример 10. 3-(4-(пиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформиат

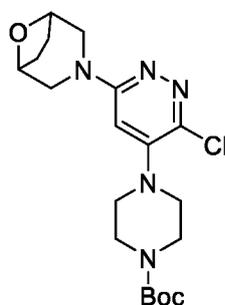


[0374] Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



5 **[0375]** К раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (1,00 г, 4,39 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (1,23 г, 6,58 ммоль) в DMF (12,0 мл) добавляли карбонат калия (1,82 г, 13,2 ммоль); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (35,0 мл), экстрагировали EA (30,0 мл × 3), объединенные органические фазы промывали
10 насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (1,50 г, выход 100%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 334,5 $[M+2+H]^+$.

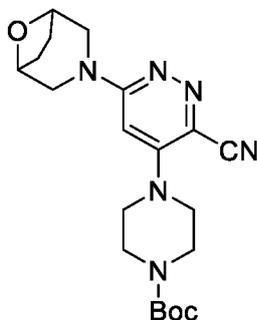
15 **[0376] Стадия 2.** Синтез трет-бутил-4-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[0377] DIEA (1,72 г, 13,3 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,48 г, 4,44 ммоль) и 8-окса-3-

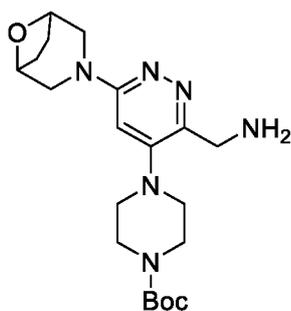
азабцикло[3.2.1]октана гидрохлорида (997 мг, 6,66 ммоль) в NMP (20,0 мл); реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, реакцию останавливали. Потом добавляли воду (35,0 мл), экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали на хроматографической пластине (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (1,20 г, выход 65,9%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 410 [M+H]⁺.

[0378] Стадия 3. Синтез трет-бутил-4-(6-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-цианопиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[0379] DPPF (297 мг, 0,537 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (246 мг, 0,268 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(6-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,10 г, 2,68 ммоль) и цианида цинка (630 мг, 5,37 ммоль) в DMF (20,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли ЕА (30,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (600 мг, выход 55,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 401,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,89 (с, 1H), 4,54–4,50 (м, 2H), 4,01–3,93 (м, 2H), 3,64–3,61 (м, 4H), 3,35–3,26 (м, 6H), 2,04–1,99 (м, 2H), 1,85–1,79 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

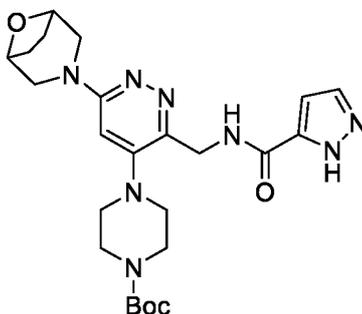
[0380] Стадия 4. Синтез трет-бутил-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[0381] К раствору трет-бутил-4-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-цианопиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, 1,50 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл) добавляли никель Ренея (439 мг, 7,49 ммоль) и водный аммиак (5 капель).

5 Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Затем реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (530 мг, выход 87,5%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 405,1 $[M+H]^+$.

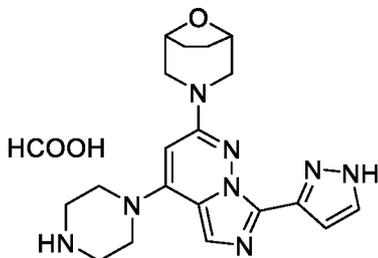
10 **[0382] Стадия 5.** Синтез трет-бутил-4-(3-((1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата



[0383] В атмосфере азота НАТУ (541 мг, 1,42 ммоль) и DIEA (306 мг, 2,37 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (480 мг, 1,19 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилатной кислоты (119 мг, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, реакцию останавливали. Затем добавляли воду (25,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток выделяли и очищали с помощью хроматографической пластины

(DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 84,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 499,2 $[M+H]^+$.

[0384] Стадия 6. Синтез 3-(4-(пиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформиата



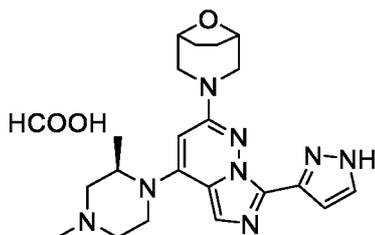
5

[0385] Добавляли *трет*-бутил-4-(3-((1*H*-пиразол-5-карбоксамидо)метил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (150 мг, 0,301 ммоль) и оксихлорид фосфора (15,0 мл) в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали.

10 Реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия до pH=7 на ледяной бане, и затем смешанный раствор экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой

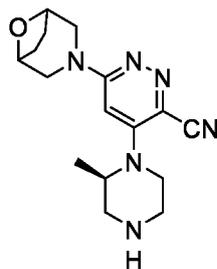
15 хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (5,66 мг, выход 4,94%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 381,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,72 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,53–4,48 (м, 2H), 3,88–3,82 (м, 2H), 3,70–3,63 (м, 4H), 3,41–3,36 (м, 4H), 3,23–3,17 (м, 2H), 2,01–1,92 (м, 4H).

20 **[0386] Пример 11.** 3-(4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформиат



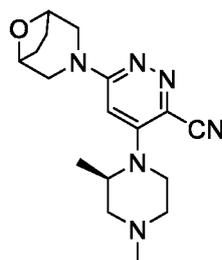
[0387] Стадия 1. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2-

метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила



5 **[0388]** При комнатной температуре 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрил (500 мг, 1,21 ммоль) и соляную кислоту в ЕА (10,0 мл, 3М) добавляли в реакционную колбу; реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, реакцию останавливали. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению остатка в виде целевого соединения (400 мг, выход 94,5%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 315,1 $[M+H]^+$.

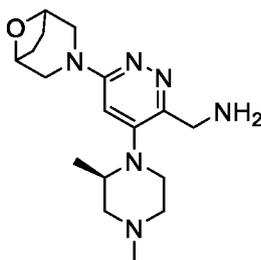
10 **[0389] Стадия 2.** Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила



15 **[0390]** Боргидрид натрия (115 мг, 3,82 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбоксонитрила (400 мг, 1,27 ммоль) и параформальдегида (144 мг, 3,82 ммоль) в метаноле (10,0 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (20,0 мл), экстрагировали ЕА (20,0 мл \times 3), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной
20 хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (400 мг, выход 95,7%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 329,2 $[M+H]^+$.

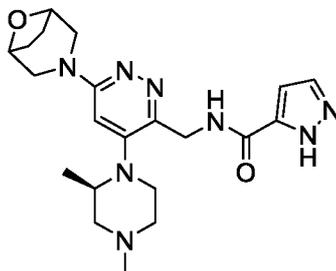
[0391] Стадия 3. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-

диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



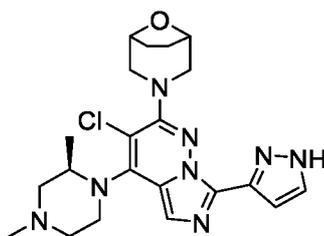
5 [0392] К раствору 6-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила (400 мг, 1,22 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл) добавляли никель Ренея (214 мг, 3,65 ммоль). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (300 мг, выход 74,1%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 333,1 [M+H]⁺.

10 [0393] Стадия 4. Синтез *N*-((6-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



15 [0394] НАТУ (412 мг, 1,08 ммоль) и DIEA (350 мг, 2,71 ммоль) добавляли к раствору (6-((8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина (300 мг, 0,902 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (91,0 мг, 0,812 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (ЕА = 100%) с получением целевого соединения
20 (200 мг, выход 51,9%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 427,2 [M+H]⁺.

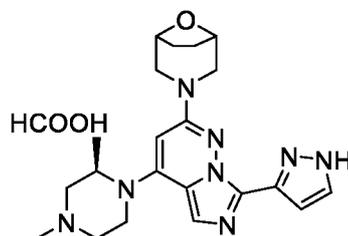
[0395] Стадия 5. Синтез 3-(3-хлор-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0396] *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (100 мг, 0,234 ммоль) и оксихлорид фосфора (5,00 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре.

5 Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. На ледяной бане реакционный раствор добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и доводили до рН=7, затем смешанный раствор экстрагировали ЕА (20,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (100 мг, выход 96,3%, белое
10 твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 443,3 [M+H]⁺.

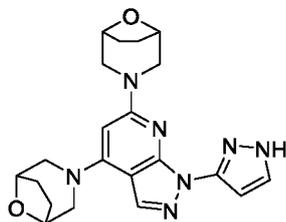
[0397] **Стадия 6.** Синтез 3-(4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанформата



15 **[0398]** Палладий-углерод (53,5 мг, 5%) добавляли к раствору 3-(3-хлор-4-((*R*)-2,4-диметилпиперазин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло-[3.2.1]октана (100 мг, 0,226 ммоль) в метаноле (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при 60 °С в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционный раствор затем фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и
20 полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (12,5 мг, выход 13,6%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 409,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,72 (с, 1H), 7,63–7,44 (м, 1H), 7,26–6,99 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,52–4,49 (м, 2H), 3,95–3,75 (м, 3H), 3,63–3,49 (м, 2H), 3,22–3,11 (м, 3H), 3,06–2,98 (м, 1H), 2,81–2,73 (м,

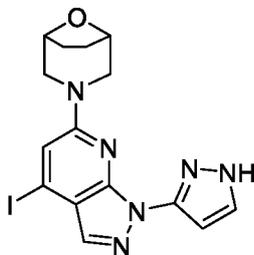
1H), 2,62–2,54 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,00–1,91 (м, 4H), 1,28 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

[0399] Пример 12. 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



5 **[0400]** Синтез промежуточного соединения 6-фтор-4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина может выполняться по примеру 5.

[0401] Стадия 1. Синтез 3-(4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



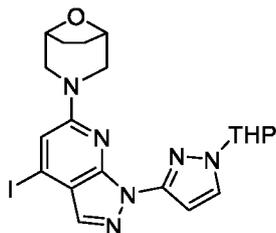
10 **[0402]** Растворили 6-фтор-4-иод-1-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (718 мг, 2,18 ммоль) в диметилсульфоксиде (7 мл). Полученную смесь равномерно перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (326 мг, 2,18 ммоль), реакционный раствор нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 45 минут. После контроля с помощью ЖХ-МС

15 завершения реакции реакционную смесь по каплям добавляли к воде (30 мл) для осаждения коричневатого-желтого твердого вещества, смешанный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем снижали до 0 °С, дополнительно перемешивали в течение 10 минут, суспензию фильтровали через вакуумируемую воронку, твердые вещества собирали, водную фазу экстрагировали ЕА (10 мл × 2), и полученный

20 неочищенный продукт отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (215 мг, выход 23,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 423,0 $[M+H]^+$.

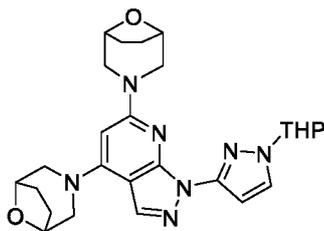
[0403] Стадия 2. Синтез 3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-

1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0404] Последовательно добавляли 3-(4-иод-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]-октан (215 мг, 0,509 ммоль), DHP (86 мг, 1,02 ммоль), моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (10 мг, 0,051 ммоль) к DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (5 мл), экстрагировали EA (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на препаративной пластине (силикагель, EA:PE = 1:2) с получением целевого соединения (210 мг, выход 81,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 507,1 [M+H]⁺.

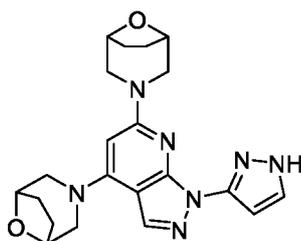
[0405] Стадия 3. Синтез 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0406] Добавляли 3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (210 мг, 0,415 ммоль), 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (124 мг, 0,829 ммоль), RuPhosPdG2 (32 мг, 0,042 ммоль), карбонат цезия (405 мг, 1,24 ммоль) к 1,4-диоксану (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 часов в атмосфере азота. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали ее EA (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым

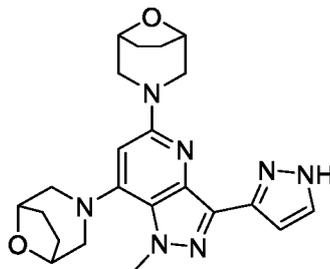
раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (55 мг, выход 27,0%, коричневая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 492,2 $[M+H]^+$.

[0407] Стадия 4. Синтез 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



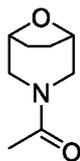
[0408] К раствору 3-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (55 мг, 0,112 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л 1,4-диоксана соляной кислоты (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток отделяли и очищали на колонке препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (3,3 мг, выход 7,24%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,31–8,23 (м, 1H), 7,90–7,77 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,63–4,49 (м, 4H), 3,92 (д, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,81 (д, $J = 11,9$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,35 (д, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,09–1,99 (м, 4H), 1,99–1,89 (м, 4H).

[0409] Пример 13. 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



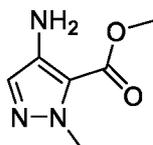
[0410] Синтез промежуточного соединения 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этан-

1-она



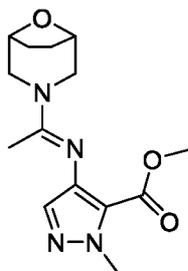
[0411] К DCM (60 мл) добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (3,20 г, 32,6 ммоль), смесь охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли карбонат калия (28,2 г, 204 ммоль), реакционный раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 минут, и к реакционной смеси добавляли ацетилхлорид (8 мл, 114 ммоль). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 16 часов с помощью ТСХ контролировали завершение реакции (ЕА:РЕ = 1:1, фосфомолибдатное окрашивание), твердые вещества отфильтровывали под вакуумом, концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (3,50 г, неочищенное, желтая маслянистая жидкость).

[0412] Стадия 1. Синтез метил-4-амино-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата



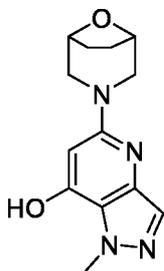
[0413] Добавляли метил-1-метил-4-нитро-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (5,00 г, 27,0 ммоль) к метанолу (200 мл), к реакционной смеси добавляли 10% палладий-углерод (100 мг), реакционный раствор продували водородом 3 раза, реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, с помощью ЖХ-МС контролировали завершение реакции, реакционную смесь фильтровали через пластину из кизельгура, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного целевого соединения (4,50 г, неочищенное, голубовато-фиолетовое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) м/з: 156,2 [M+H]⁺.

[0414] Стадия 2. Синтез метил-4-((-1-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилиден)амино)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата



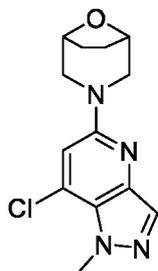
[0415] Добавляли метил-4-амино-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (3,48 г, 22,4 ммоль) к раствору 1,2-дихлорэтана (35 мл), смесь охлаждали до 0 °С, к реакционной смеси добавляли 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этан-1-он (3,48 г, 22,4 ммоль),
 5 реакционный раствор перемешивали при 0 °С в течение 10 минут, и к реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (6,25 мл, 67,3 ммоль). После перемешивания реакционного раствора при 80 °С в течение 0,5 ч с помощью ЖХ-МС контролировали завершение реакции, концентрировали при пониженном давлении и разделяли на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (3,56 г, выход 54,3%, желтая маслянистая
 10 жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 293,1 [M+H]⁺.

[0416] **Стадия 3.** Синтез 5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7-ола



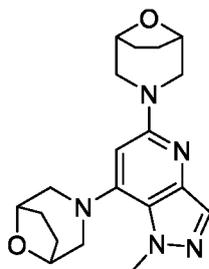
[0417] Растворили метил-4-((1-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этилиден)амино)-1-метил-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (3,56 г, 12,2 ммоль) в DMF (70 мл) и медленно добавляли при 0 °С 1М раствор бис-триметилсилиламида лития в тетрагидрофуране (36,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере азота, после контроля реакции с помощью ЖХ-МС добавляли соответствующее количество водного хлорида аммония для гашения реакции, смесь перегоняли при
 15 пониженном давлении, разделяли и очищали на колонке с силикагелем (DCM:MeOH = 20:1–10:1) с получением целевого соединения (2,16 г, выход 68,1%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 261,2 [M+H]⁺.
 20

[0418] Стадия 4. Синтез 3-(7-хлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0419] Растворяли 5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-7-ол (2,16 г, 8,30 ммоль) в ацетонитриле (22 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение получаса к реакционной смеси добавляли оксихлорид фосфора (2,3 мл, 24,9 ммоль) и перемешивали при 80 °С в течение ночи. После контроля реакции с помощью ЖХ-МС реакционную смесь сушили центрифугированием и очищали на колонке с силикагелем (силикагель, ЕА:РЕ = 1:2) с получением целевого соединения (2,28 г, выход 98,6%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 279,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,43–4,39 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 3,82 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,95 (д, *J* = 12,2 Гц, 2H), 1,85–1,76 (м, 2H), 1,79–1,69 (м, 2H).

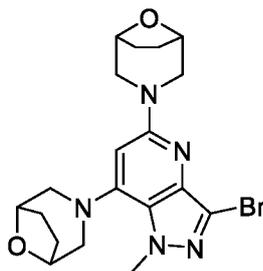
[0420] Стадия 5. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0421] Растворяли 3-(7-хлор-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (1,20 г, 4,50 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (5 мл), затем 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (537 мг, 3,59 ммоль), RuphosPdG2 (139 мг, 0,179 ммоль) и карбонат цезия (1,75 г, 5,38 ммоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции реакционную смесь добавляли к воде (50 мл), водную фазу экстрагировали ЕА (20 мл × 2) и промывали насыщенным солевым раствором (10 мл).

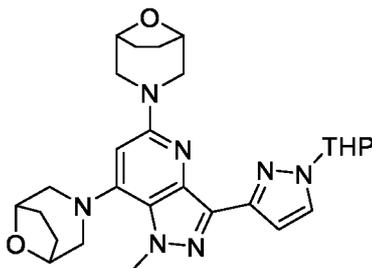
Органическую фазу сушили роторным испарителем, затем отделяли и очищали на колонке с силикагелем (DCM:MeOH = 20:1) с получением целевого соединения (245 мг, выход 38,4%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 356,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,46–4,30 (м, 4H), 4,15 (с, 3H), 3,79 (д, $J = 12,1$ Гц, 2H), 3,10 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,99 (д, $J = 11,4$ Гц, 2H), 2,90 (д, $J = 11,7$ Гц, 2H), 2,13–2,03 (м, 2H), 1,94–1,86 (м, 2H), 1,83–1,71 (м, 4H).

[0422] Стадия 6. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-бром-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



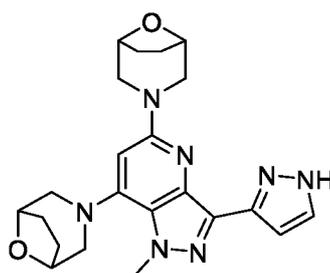
- 10 **[0423]** Растворили 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (95 мг, 0,267 ммоль) в DCM (5 мл). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли *N*-бромсукцинимид (48 мг, 0,267 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси
- 15 добавляли воду (5 мл) и экстрагировали DCM (5 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на препаративной пластине с силикагелем с получением целевого соединения 3-(7-(8-окса-3-
- 20 азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-бром-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (67 мг, выход 57,7%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 434,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 6,49 (с, 1H), 4,46–4,36 (м, 4H), 4,12 (с, 3H), 3,87 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3,10 (д, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,04–2,89 (м, 4H), 2,11–2,02 (м, 2H), 1,97–1,85 (м, 2H), 1,83–1,71 (м, 4H).
- 25 **[0424] Стадия 7.** Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-

азабицикло[3.2.1]октана



[0425] Растворяли 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-бром-1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (67 мг, 0,154 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл), и добавляли 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксиборан-2-ил)-1*H*-пиразол (215 мг, 0,772 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (10 мг, 0,015 ммоль) и фосфат калия (98 мг, 0,463 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (53 мг, выход 67,9%, коричневая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 506,2 [M+H]⁺.

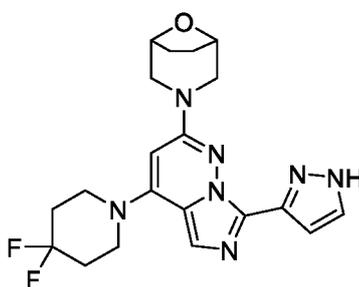
[0426] Стадия 8. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0427] К раствору 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (53 мг, 0,105 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л 1,4-диоксана соляной кислоты (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота, и после контроля с помощью ЖХ-МС

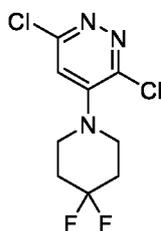
завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в препаративной хроматографической колонке с получением целевого соединения (2,9 мг, выход 6,57%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 422,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,91–7,75 (м, 1H), 6,90–6,77 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,67–4,57 (м, 2H), 4,57–4,49 (м, 2H), 4,27 (с, 3H), 3,81 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,58 (д, $J = 12,3$ Гц, 2H), 3,48 (д, $J = 11,8$ Гц, 2H), 3,37 (д, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,22–2,04 (м, 4H), 2,04–1,91 (м, 4H).

[0428] Пример 14. 3-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



10

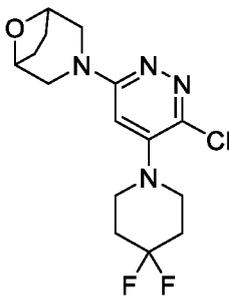
[0429] Стадия 1. Синтез 3,6-дихлор-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазина



[0430] Карбонат калия (1,82 г, 13,2 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-3,6-дихлорпиридазина (1,00 г, 4,39 ммоль) и 4,4-дифторпиперидина (797 мг, 6,58 ммоль) в DMF (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Добавляли воду (20,0 мл), затем экстрагировали EA (25,0 мл \times 3), объединенную органическую фазу промывали водой (20,0 мл \times 2) и насыщенным солевым раствором (20,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 10:1–3:1) с получением целевого соединения (1,10 г, выход 93,5%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 268,0 $[M+H]^+$.

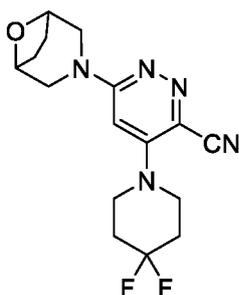
20

[0431] Стадия 2. Синтез 3-(6-хлор-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0432] DIEA (1,59 г, 12,3 ммоль) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазина (1,10 г, 4,10 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (921 мг, 6,16 ммоль) в NMP (23,0 мл); реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (25,0 мл), экстрагировали EA (30,0 мл × 3), органические фазы объединяли, а затем промывали водой (30,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (30,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 10:1–1:1) с получением целевого соединения (1,20 г, выход 84,8%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 345,0 $[M+H]^+$.

[0433] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила

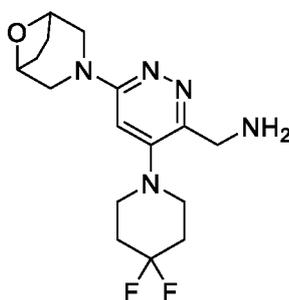


[0434] Цианид цинка (476 мг, 4,05 ммоль), DPPF (225 мг, 0,406 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (186 мг, 0,203 ммоль) последовательно добавляли к смешанному раствору 3-(6-хлор-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (700 мг, 2,03 ммоль) в DMF (15,0 мл) и воде (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. После охлаждения

реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (20,0 мл), затем экстрагировали EA (25,0 мл × 3), объединенную органическую фазу промывали водой (20,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

- 5 Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA=3:1–1:3) с получением целевого соединения (450 мг, выход 66,1%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 336,3 $[M+H]^+$.

[0435] Стадия 4. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



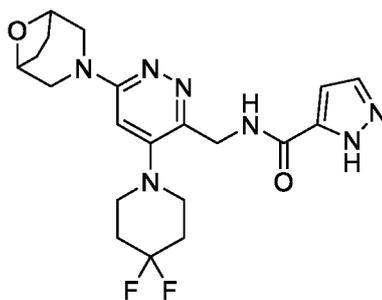
10

[0436] К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила (450 мг, 1,34 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) последовательно добавляли водный аммиак (2,00 мл) и никель Ренея (400 мг), после трехкратного продувания водородом реакционная смесь реагировала в течение ночи при 15 комнатной температуре в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых остатков, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением целевого соединения (450 мг, выход 98,8%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 340,2 $[M+H]^+$.

15

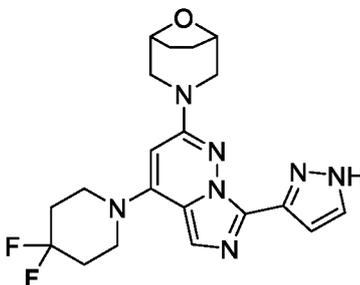
[0437] Стадия 5. Синтез *N*-(((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид

20



[0438] НАТУ (605 мг, 1,60 ммоль) и DIEA (343 мг, 2,66 ммоль) добавляли к раствору (6-
(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-
ил)метанамина (450 мг, 1,33 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (134 мг, 1,20
ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл); после реакции смесь реагировала при комнатной
5 температуре в течение 1 часа, к реакционному раствору добавляли раствор гидроксида
натрия (1,60 мл, 1М), смесь дополнительно перемешивали, и она реагировала в течение 1
часа, реакцию останавливали. Реакционную смесь разбавляли водой (25,0 мл), затем
экстрагировали смесью (DCM:метанол = 10:1) (30,0 мл × 3), органическую фазу промывали
насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
10 фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный
остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 100:1–30:1) с
получением целевого соединения (330 мг, выход 57,4%, коричневое твердое вещество).
ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 434,3 [M+H]⁺.

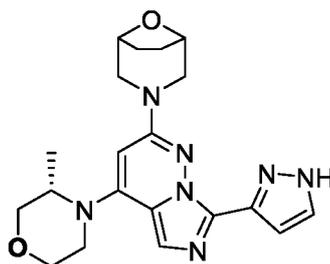
[0439] Стадия 6. Синтез 3-(4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-
15 ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



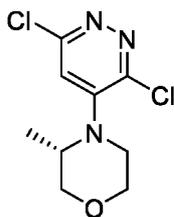
[0440] Растворили *N*-(((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-
дифторпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (330 мг, 0,761
ммоль) в оксихлориде фосфора (12,0 мл), реакционную смесь подвергали реакции при
20 120 °С в течение 1 часа, реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до
комнатной температуры реакционный раствор медленно по каплям добавляли к
насыщенному раствору бикарбоната натрия при 0 °С, затем доводили рН до 9 с помощью
насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0 °С и экстрагировали ЕА (40,0 мл × 3).
Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали,
25 и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученные остатки разделяли и

очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (127,46 мг, выход 40,3%, серое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 416,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,16 (уш.с, 1H), 7,71–7,64 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,12–7,03 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,82 (д, $J = 12,2$ Гц, 2H), 3,65–3,59 (м, 4H), 3,06 (д, $J = 11,1$ Гц, 2H), 2,22–2,11 (м, 4H), 1,87–1,81 (м, 4H).

[0441] Пример 15. 3-(4-((S)-3-метилморфолино)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

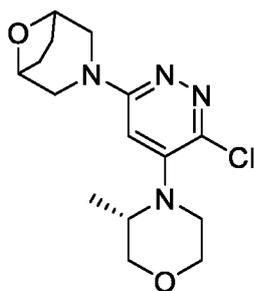


10 **[0442] Стадия 1.** Синтез (S)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина



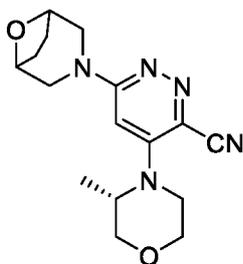
[0443] Карбонат калия (4,52 г, 32,7 ммоль) добавляли к раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (2,00 г, 10,9 ммоль) и (S)-3-метилморфолина (1,65 г, 16,3 ммоль) в NMP (20,0 мл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, а затем реакцию останавливали. Добавляли воду (25,0 мл), затем экстрагировали EA (30,0 мл \times 3), объединенные органические фазы промывали водой (20,0 мл \times 2) и насыщенным солевым раствором (20,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA=10:1–3:1) с получением целевого соединения (1,70 г, выход 62,8%, светло-желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 247,9 $[M+H]^+$.

[0444] Стадия 2. Синтез 3-(6-хлор-5-((S)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0445] DIEA (1,41 г, 10,9 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилморфолина (900 мг, 3,63 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (814 мг, 5,44 ммоль) в NMP (15,0 мл); реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, а затем реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (20,0 мл), экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли, промывали водой (20,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:1) с получением целевого соединения (770 мг, выход 65,4%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 325,3 [M+H]⁺.

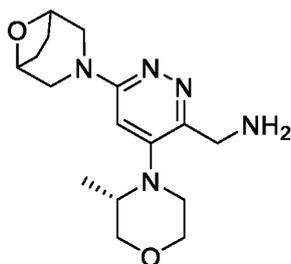
[0446] **Стадия 3.** Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила



[0447] Цианид цинка (557 мг, 4,74 ммоль), DPPF (263 мг, 0,474 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (217 мг, 0,237 ммоль) последовательно добавляли к смешанному раствору 3-(6-хлор-5-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (770 мг, 2,37 ммоль) в воде (3 капли) и DMF (15,0 мл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, а затем реакцию останавливали. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры добавляли воду (20,0 мл), а затем экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали водой (20,0 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и

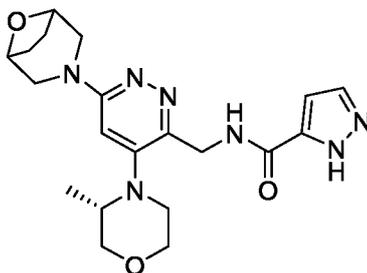
фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1–1:4) с получением целевого соединения (670 мг, выход 89,6%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 316,1 $[M+H]^+$.

5 **[0448] Стадия 4.** Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина



[0449] К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (670 мг, 2,12 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) последовательно добавляли водный аммиак (1,50 мл) и никель Ренея (500 мг). После трехкратного продувания водородом реакционная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердого остатка, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением целевого соединения (630 мг, выход 92,8%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 320,3 $[M+H]^+$.

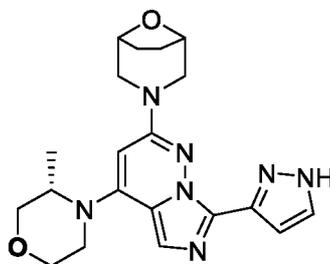
15 **[0450] Стадия 5.** Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0451] HATU (471 мг, 1,24 ммоль) и DIEA (267 мг, 2,06 ммоль) добавляли к раствору (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (330 мг, 1,03 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (116 мг, 1,03 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл). После реакции реакционной смеси при комнатной

температуре в течение 1 часа добавляли раствор гидроксида натрия (1 моль/л), реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционную смесь разбавляли водой (20,0 мл), затем экстрагировали смесью (DCM:метанол = 10:1) (25,0 мл × 2), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 100:1–20:1) с получением целевого соединения (275 мг, выход 64,4%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 414,3 $[M+H]^+$.

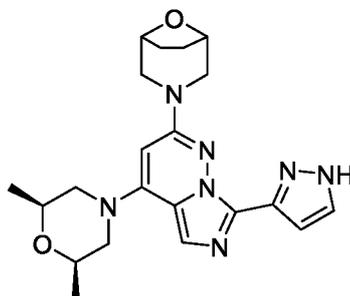
10 **[0452] Стадия 6.** Синтез 3-(4-((*S*)-3-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



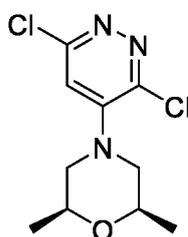
[0453] *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-((*S*)-3-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (275 мг, 0,665 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора (12,0 мл). Реакцию останавливали после того, как реакционная смесь реагировала при 120 °С в течение 1 часа. После того как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, ее медленно по каплям добавляли в насыщенный раствор бикарбоната натрия при 0 °С, доводили рН до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0 °С, а затем экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (112,12 мг, выход 42,6%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 396,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,20 (уш.с, 1H), 7,72–7,61 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,49–4,43 (м, 2H), 4,38–4,31 (м, 1H), 3,99–3,92 (м, 1H), 3,84–3,75 (м, 3H), 3,74–3,68 (м, 1H), 3,65–3,57 (м, 1H), 3,49–3,39 (м, 2H),

3,10–3,02 (м, 2H), 1,88–1,80 (м, 4H), 1,15 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

[0454] **Пример 16.** 3-(4-(цис-2,6-диметилморфолино)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

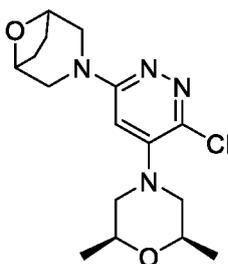


5 [0455] **Стадия 1.** Синтез 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-цис-2,6-диметилморфолина



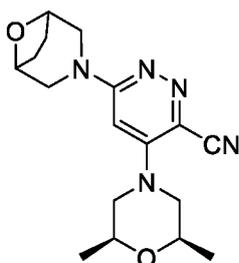
[0456] Карбонат калия (6,78 г, 49,1 ммоль) добавляли к раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (3,00 г, 16,4 ммоль) и цис-2,6-диметилморфолина (3,01 г, 26,1 ммоль) в NMP (30,0 мл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной
10 температуре в течение 16 часов, а затем реакцию останавливали. Добавляли воду (35,0 мл), затем экстрагировали EA (40,0 мл \times 3), органические фазы объединяли, промывали водой (30,0 мл \times 2) и насыщенным солевым раствором (30,0 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA=10:1–3:1) с получением
15 целевого соединения (3,70 г, выход 86,3%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 262,2 $[M+H]^+$.

[0457] **Стадия 2.** Синтез 3-(6-хлор-5-(цис-2,6-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0458] DIEA (1,48 г, 11,4 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-
цис-2,6-диметилморфолина (1,00 г, 3,81 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана
гидрохлорида (913 мг, 6,10 ммоль) в NMP (15,0 мл), реакционную смесь перемешивали при
145 °С в течение 16 часов, а затем реакцию останавливали. После охлаждения реакционной
5 смеси до комнатной температуры добавляли воду (25,0 мл) и экстрагировали EA (30,0 мл ×
3), органические фазы объединяли, а затем промывали водой (25,0 мл × 2) и насыщенным
солевым раствором (25,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали,
и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали
колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:1) с получением целевого соединения (1,00 г,
10 выход 77,3%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 339,3 $[M+H]^+$.

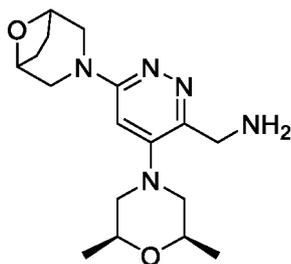
[0459] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-
диметилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила



[0460] Цианид цинка (695 мг, 5,92 ммоль), DPPF (328 мг, 0,592 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (271
15 мг, 0,295 ммоль) последовательно добавляли к смешанному раствору 3-(6-хлор-5-(цис-2,6-
диметилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,00 г, 2,95 ммоль)
в воде (5 капель) и DMF (20,0 мл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали
при 145 °С в течение 16 часов, а потом реакцию останавливали. После охлаждения
реакционного раствора до комнатной температуры добавляли воду (20,0 мл), а затем
20 экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органическую фазу объединяли, промывали насыщенным
солевым раствором (20,0 мл × 4), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали,
и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и
очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:3) с получением целевого
соединения (860 мг, выход 88,5%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 330,3
25 $[M+H]^+$.

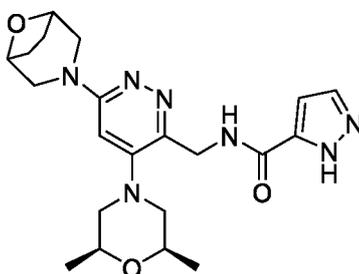
[0461] Стадия 4. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-

диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина



[0462] К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-диметилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (860 мг, 2,61 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) последовательно добавляли водный аммиак (2,00 мл) и никель Ренея (~600 мг). После трехкратного продувания водородом реакционная смесь реагировала в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Реакционную смесь фильтровали для удаления твердых остатков, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением целевого соединения (710 мг, выход 81,6%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 334,3 $[M+H]^+$.

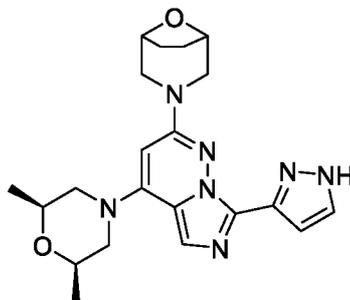
[0463] Стадия 5. Синтез *N*-(((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0464] НАТУ (479 мг, 1,26 ммоль) и DIEA (271 мг, 2,10 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (350 мг, 1,05 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилловой кислоты (118 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл). После реакции реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа к реакционному раствору добавляли раствор гидроксида натрия (1 моль/л), смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционную смесь разбавляли водой (20,0 мл), затем экстрагировали смесью (DCM:метанол = 10:1) (25,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали,

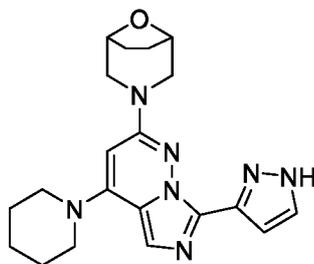
и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (метанол:DCM = 5%) с получением целевого соединения (280 мг, выход 62,4%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 428,4 $[M+H]^+$.

[0465] Стадия 6. Синтез 3-(4-(цис-2,6-диметилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

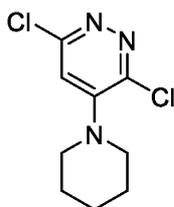


[0466] *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(цис-2,6-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (150 мг, 0,351 ммоль) растворяли в растворе оксихлорида фосфора (6,00 мл). Реакционная смесь реагировала при 120 °С в течение 1 часа, затем реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры реакционный раствор медленно добавляли по каплям в насыщенный раствор бикарбоната натрия при 0 °С, затем доводили рН до 9 с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия при 0 °С и экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (54,42 мг, выход 37,9%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 410,4 $[M+H]^+$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,12 (уш.с, 1H), 7,68–7,62 (м, 2H), 7,07 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,90–3,74 (м, 6H), 3,09–3,02 (м, 2H), 2,66–2,57 (м, 2H), 1,88–1,81 (м, 4H), 1,19 (д, *J* = 6,2 Гц, 6H).

[0467] Пример 17. 3-(4-(пиперидин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло [3.2.1]октан

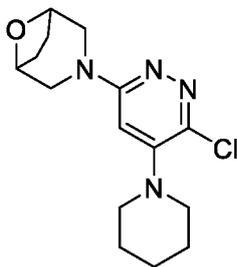


[0468] Стадия 1. Синтез 3,6-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)пиридазина



[0469] Карбонат калия (3,01 г, 21,8 ммоль) добавляли к раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (2,00 г, 10,9 ммоль) и пиперидина (1,39 г, 16,4 ммоль) в NMP (25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота, затем реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли ЕА (45,0 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (45,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (2,30 г, выход 90,9%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 232,1 $[M+H]^+$.

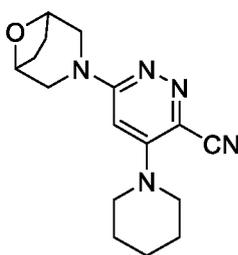
[0470] Стадия 2. Синтез 3-(6-хлор-5-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0471] DIEA (6,75 мл, 38,7 ммоль) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-(пиперидин-1-ил)пиридазина (3,00 г, 12,9 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (3,87 г, 25,8 ммоль) в NMP (60,0 мл), реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (50,0 мл) и экстрагировали ЕА (40,0

мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали на хроматографической колонке (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (1,20 г, выход 30,1%, желтое твердое
5 вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 309,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,12 (с, 1H), 4,52–4,46 (м, 2H), 3,82–3,75 (м, 2H), 3,20–3,18 (м, 1H), 3,18–3,15 (м, 1H), 3,13–3,07 (м, 4H), 2,01–1,94 (м, 2H), 1,88–1,82 (м, 2H), 1,76–1,71 (м, 4H), 1,66–1,58 (м, 2H).

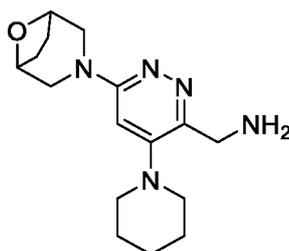
[0472] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила



10

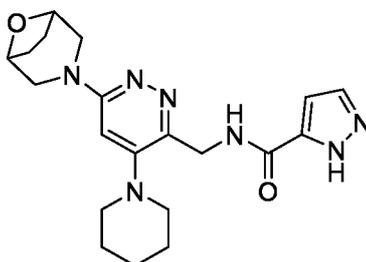
[0473] DPPF (431 мг, 0,777 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (356 мг, 0,388 ммоль) добавляли к раствору 3-(6-хлор-5-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,20 г, 3,89 ммоль) и цианида цинка (912 мг, 7,77 ммоль) в DMF (25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию
15 останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли ЕА (40,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (1,20г, выход 100%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 300,2 $[M+H]^+$.

20 **[0474] Стадия 4.** Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



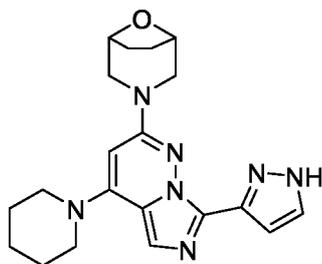
[0475] К раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила (1,2 г, 4,01 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) добавляли никель Ренея (~1,18 г, 20,0 ммоль) и водный аммиак (5 капель). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток представлял собой целевое соединение (1,10 г, выход 90,4%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 304,1 $[M+H]^+$.

[0476] Стадия 5. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



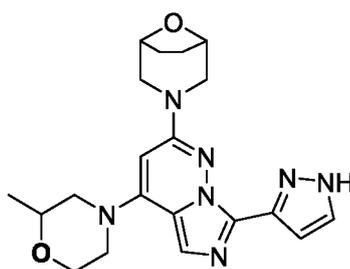
[0477] НАТУ (752 мг, 1,98 ммоль) и DIEA (639 мг, 4,94 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина (500 мг, 1,65 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (166 мг, 1,48 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, и реакцию останавливали. К реакционному раствору по каплям добавляли раствор гидроксида натрия, и смесь перемешивали в течение 2 минут. Смешанный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (300 мг, выход 45,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 398,2 $[M+H]^+$.

[0478] Стадия 6. Синтез 3-(4-(пиперидин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

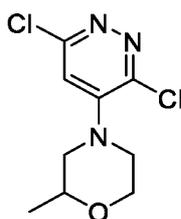


[0479] *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (150 мг, 0,327 ммоль) и оксихлорид фосфора (9,00 мл) добавляли в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор по каплям добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия, доводили до рН=7, затем смешанный раствор экстрагировали ЕА (20,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (51,7 мг, выход 36,1%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 380,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,69 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,51–4,48 (м, 2H), 3,83–3,79 (м, 2H), 3,52–3,48 (м, 4H), 3,21–3,16 (м, 2H), 1,99–1,95 (м, 4H), 1,79–1,74 (м, 6H).

15 [0480] **Пример 18. 3-(4-(2-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан**

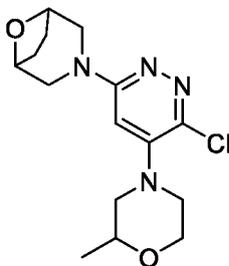


[0481] **Стадия 1.** Синтез 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилморфолина



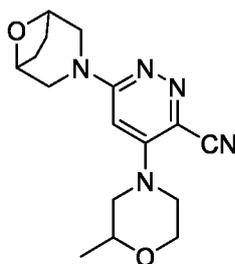
[0482] Карбонат калия (3,01 г, 21,8 ммоль) добавляли к раствору 3,4,6-трихлорпиридазина (2,00 г, 10,9 ммоль) и 2-метилморфолина (1,32 г, 13,1 ммоль) в NMP (25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота, а затем реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (45,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (45,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (2,30 г, выход 85,0%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 248,1 $[M+H]^+$.

10 **[0483] Стадия 2.** Синтез 3-(6-хлор-5-(2-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



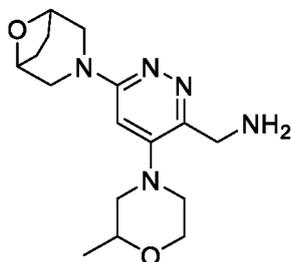
[0484] DIEA (2,40 г, 18,5 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилморфолина (2,30 г, 9,27 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (2,08 г, 13,9 ммоль) в NMP (25,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °C в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (45,0 мл) и промывали насыщенным соевым раствором (45,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (2,00 г, выход 76,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 225,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,13 (с, 1H), 4,55–4,48 (м, 2H), 4,01–3,94 (м, 1H), 3,89–3,80 (м, 4H), 3,50–3,43 (м, 2H), 3,25–3,19 (м, 2H), 2,89–2,80 (м, 1H), 2,57–2,49 (м, 1H), 2,04–1,96 (м, 2H), 1,91–1,82 (м, 2H), 1,24 (д, $J = 6,3$ Гц, 3H).

25 **[0485] Стадия 3.** Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила



[0486] DPPF (614 мг, 1,11 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (507 мг, 0,554 ммоль) добавляли к раствору 3-(6-хлор-5-(2-метилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,80 г, 5,54 ммоль) и цианида цинка (1,30 г, 11,1 ммоль) в DMF (35,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (55,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (1,50 г, выход 85,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 316,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

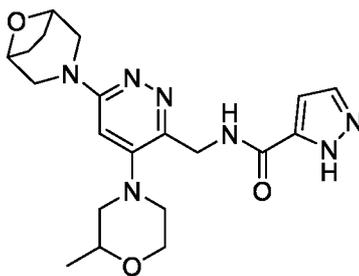
[0487] Стадия 4. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина



[0488] Никель Ренея (~1,40 г, 23,8 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-метилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (1,50 г, 4,76 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, а затем реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (1,50 г, выход 98,7%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 320,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

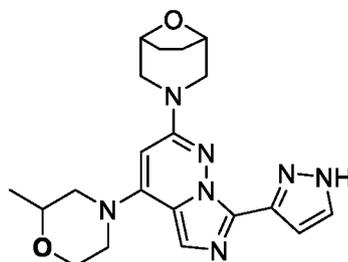
[0489] Стадия 5. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-

метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



[0490] НАТУ (714 мг, 1,88 ммоль) и DIEA (607 мг, 4,70 ммоль) добавляли к раствору (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (500 мг, 1,57 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (158 мг, 1,41 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 0:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 77,2%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 414,0 [M+H]⁺.

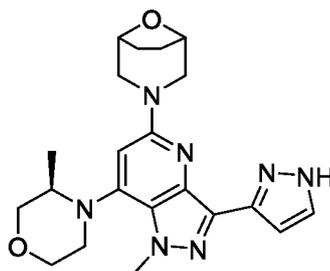
[0491] Стадия 6. Синтез 3-(4-(2-метилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0492] При комнатной температуре *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(2-метилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (200 мг, 0,484 ммоль) и оксихлорид фосфора (6,00 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор добавляли по каплям к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и доводили рН до 7, затем смешанный раствор экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05%

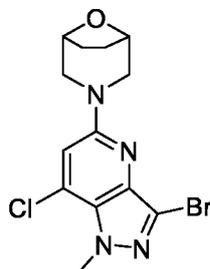
муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (82,0 мг, выход 42,9%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 396,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,86–7,63 (м, 1H), 7,62–7,41 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 4,54–4,47 (м, 2H), 4,04–3,98 (м, 1H), 3,87–3,78 (м, 6H), 3,22–3,16 (м, 2H), 3,13–3,04 (м, 1H), 2,79–2,70 (м, 1H), 2,01–1,93 (м, 4H), 1,25 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H).

[0493] Пример 19. 3-(1-метил-7-((R)-3-метилморфолино)-3-(1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



[0494] Синтез промежуточного соединения 3-(7-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана может выполняться по примеру 13.

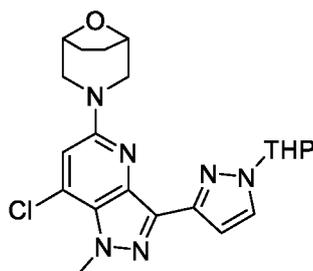
[0495] Стадия 1. Синтез 3-(3-бром-7-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



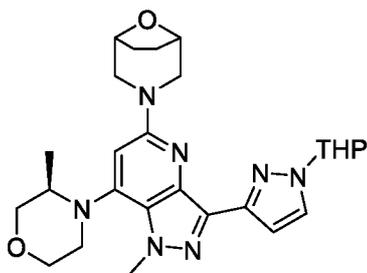
[0496] Растворили 3-(7-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (200 мг, 0,718 ммоль) в DCM (5 мл). К реакционной смеси в атмосфере азота добавляли *N*-бромсукцинимид (128 мг, 0,718 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали DCM (5 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на колонке с силикагелем EA:PE =

1:4) с получением целевого соединения (241 мг, выход 93,9%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 357,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,20 (с, 1H), 4,45–4,36 (м, 2H), 4,20 (с, 3H), 3,87 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 2,99 (д, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,86–1,76 (м, 2H), 1,75–1,69 (м, 2H).

- 5 [0497] Стадия 2. Синтез 3-(7-хлор-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



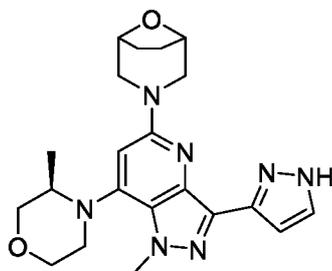
- [0498] Растворяли 3-(3-бром-7-хлор-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (201 мг, 0,562 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,2 мл),
10 и 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1H-пиразол (313 мг, 1,12 ммоль), Pd(dtbpf)Cl₂ (36,3 мг, 0,056 ммоль) и фосфат калия (358 мг, 1,69 ммоль) добавляли к смеси. Полученную смесь перемешивали при 40 °С в атмосфере азота в течение 2 часов. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали ЕА (10 мл × 2). Объединенную органическую фазу
15 промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:2) с получением целевого соединения (102 мг, выход 42,3%, коричневая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 429,2 $[M+H]^+$.
- 20 [0499] Стадия 3. Синтез 3-(1-метил-7-((R)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



5
10
15

[0500] Растворяли 3-(7-хлор-1-метил-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (80 мг, 0,187 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (1 мл) и (3*R*)-3-метилморфолине (37,7 мг, 0,373 ммоль), добавляли RuphosPdG2 (14,5 мг, 0,019 ммоль), карбонат цезия (182 мг, 0,560 ммоль) и иодид меди (35,5 мг, 0,187 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (10 мл). Водную фазу экстрагировали ЕА (20 мл × 2) и промывали насыщенным соевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили роторным испарителем, затем отделяли и очищали на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (39 мг, выход 42,4%, коричневое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 494,3 [M+H]⁺.

[0501] Стадия 4. Синтез 3-(1-метил-7-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

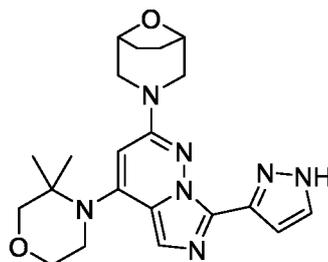


15
20

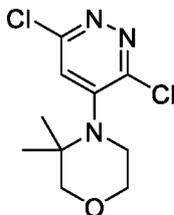
[0502] К раствору 3-(1-метил-7-((*R*)-3-метилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (39,0 мг, 0,079 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л HCl в 1,4-диоксане (2 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. После контроля с помощью ЖХ-МС завершения реакции растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали препаративной ВЭЖХ с получением целевого соединения (4,2 мг, выход 13,0%, белое твердое вещество). ЖХ-МС

(ИЭР) m/z : 410,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82–7,73 (м, 1H), 6,89–6,85 (м, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,26 (с, 3H), 4,07–3,94 (м, 2H), 3,91–3,78 (м, 4H), 3,74–3,64 (м, 1H), 3,65–3,55 (м, 1H), 3,51–3,37 (м, 3H), 3,17–3,02 (м, 2H), 2,09–2,00 (м, 2H), 2,02–1,93 (м, 2H), 1,17 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

- 5 **[0503] Пример 20. 3-(4-(3,3-диметилморфолино)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан**

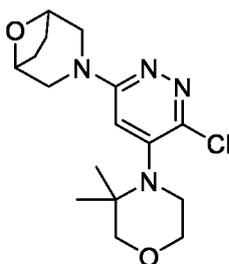


- [0504] Стадия 1. Синтез 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3,3-диметилморфолина**



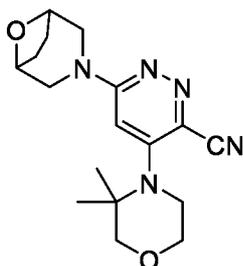
- 10 **[0505]** Добавляли 3,3-диметилморфолин (4,00 г, 34,7 ммоль) и DIEA (13,5 г, 104 ммоль) к раствору 3,4,6-трихлорпиридина (7,64 г, 41,7 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (30,0 мл); реакцию перемешивали при 100 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (70,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (50,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением целевого соединения (2,00 г, выход 22,0%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 262,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,13 (с, 1H), 3,90–3,86 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,32–3,29 (м, 2H), 1,32 (с, 6H).

- 15 **[0506] Стадия 2. Синтез 3-(6-хлор-5-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана**
- 20



[0507] DIEA (3,70 г, 28,6 ммоль) добавляли к раствору 4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3,3-диметилморфолина (2,50 г, 9,54 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (2,14 г, 14,3 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (30,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли водой (50,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (40,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением целевого соединения (2,50 г, выход 77,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 339,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,49 (с, 1H), 4,54–4,51 (м, 2H), 3,87–3,84 (м, 2H), 3,79 (д, $J = 12,1$ Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 3,26–3,24 (м, 1H), 3,23–3,19 (м, 3H), 2,04–1,99 (м, 2H), 1,90–1,85 (м, 2H), 1,27 (с, 6H).

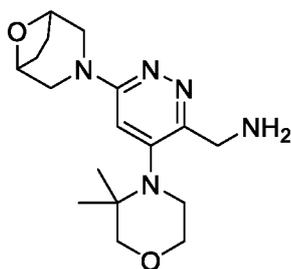
15 [0508] Стадия 3. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила



[0509] К раствору 3-(6-хлор-5-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,40 г, 4,13 ммоль) и цианида цинка (970 мг, 8,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30,0 мл) добавляли бис(дифенилфосфино)циклопентадиенил железа (458 мг, 0,826 ммоль) и три(добензилиденацетон)дипалладий (378 мг, 0,413 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 135 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и

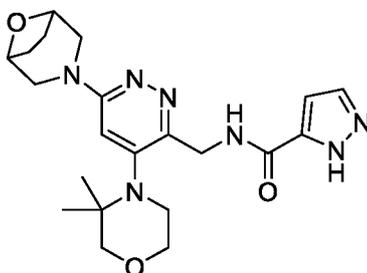
реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (50,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (800 мг, выход 58,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 330,2 [M+H]⁺.

[0510] Стадия 4. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина



10 **[0511] К** раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-карбонитрила (800 мг, 2,43 ммоль) в тетрагидрофуране (15,00 мл) добавляли никель Ренея (428 мг, 7,29 ммоль) и водный аммиак (1,00 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и
15 концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (500 мг, выход 61,7%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 334,1 [M+H]⁺.

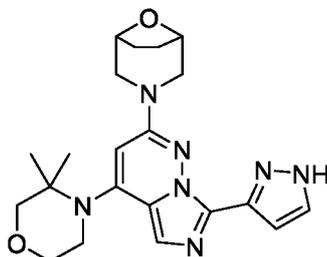
[0512] Стадия 5. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



20 **[0513]** Добавляли 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4.5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (684 мг, 1,80 ммоль) и DIEA (581 мг, 4,50 ммоль) к раствору (6-(8-окса-3-

азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метанамина (500 мг, 1,50 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилковой кислоты (151 мг, 1,35 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем реакцию останавливали. Затем добавляли воду (30,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (300 мг, выход 46,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 428,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,16 (с, 1H), 7,60–7,56 (м, 1H), 6,81–6,77 (м, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,91–4,78 (м, 2H), 4,55–4,50 (м, 2H), 3,97–3,89 (м, 2H), 3,84–3,76 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,26–3,21 (м, 2H), 3,19–3,09 (м, 2H), 2,04–1,99 (м, 2H), 1,91–1,85 (м, 2H), 1,16 (с, 6H).

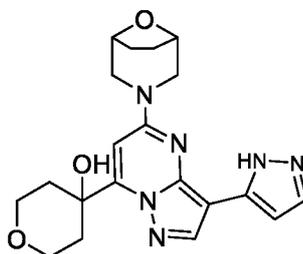
[0514] Стадия 6. Синтез 3-(4-(3,3-диметилморфолино)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октана



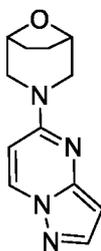
[0515] К раствору *N*-((6-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(3,3-диметилморфолино)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (250 мг, 0,585 ммоль) в ацетонитриле (5,00 мл) добавляли оксихлорид фосфора (6,00 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (58,9 мг, выход 24,6%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 410,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75–7,69 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,09–7,05 (м, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,60–4,54 (м, 2H), 3,94–3,89 (м, 2H), 3,67–3,62 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,50–3,46 (м, 2H), 3,36–3,31 (м, 2H), 2,09–2,02 (м, 2H),

1,96–1,89 (м, 2H), 1,35 (с, 6H).

[0516] **Пример 23.** 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ол

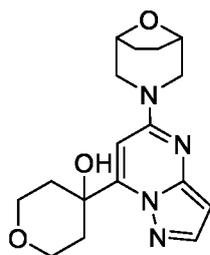


5 [0517] **Стадия 1.** Синтез 3-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



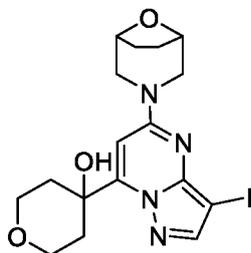
[0518] DIEA (12,6 г, 97,7 ммоль) добавляли к раствору 5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидина (5,00 г, 32,6 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (7,31 г, 48,8 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (85,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (55 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (3,60 г, выход 48,0%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 231,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,13 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 4,57–4,47 (м, 2H), 3,92 (д, J = 12,5 Гц, 2H), 3,27 (дд, J = 12,6, 2,4 Гц, 2H), 2,06–1,94 (м, 2H), 1,87–1,74 (м, 2H).

[0519] **Стадия 2.** Синтез 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ола



[0520] В атмосфере азота раствор (1*R*,5*S*)-3-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,50 г, 6,51 ммоль) в тетрагидрофуране (20,0 мл) охлаждали до –78 °С. Затем по каплям добавляли *n*-бутиллитий (8,14 мл, 13,0 ммоль, 1,6 М), реакционную смесь перемешивали при –78 °С в течение 1 часа, затем медленно добавляли по каплям тетрагидро-4*H*-пиран-4-он (1,30 г, 13,0 ммоль), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и реакцию останавливали. Для разбавления реакционного раствора добавляли водный раствор хлорида аммония (45,0 мл), затем экстрагировали ЕА (45,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 23,2%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 331,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,56–4,50 (м, 2H), 4,31–4,27 (м, 2H), 4,23–4,19 (м, 2H), 3,77–3,76 (м, 2H), 3,33–3,26 (м, 2H), 2,27–2,20 (м, 2H), 2,12–2,07 (м, 2H), 2,03–1,96 (м, 2H), 1,88–1,82 (м, 2H).

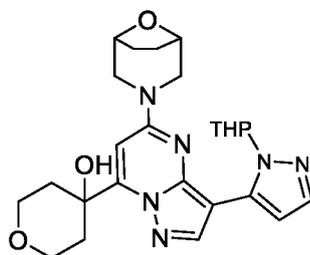
[0521] Стадия 3. Синтез 4-(5-(((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-иодпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ола



[0522] *N*-иодсукцинимид (272 мг, 1,21 ммоль) добавляли к раствору 4-(5-(((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ола (400 мг, 1,21 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл); реакционную смесь

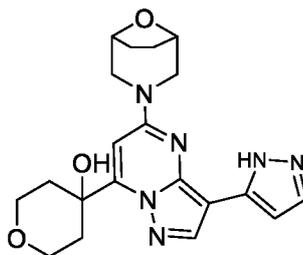
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (35,0 мл) для разбавления раствора, экстрагировали EA (30,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
5 пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (400 мг, выход 72,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 457,1 $[M+H]^+$.

[0523] Стадия 4. Синтез 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-
10 2*H*-пиран-4-ола



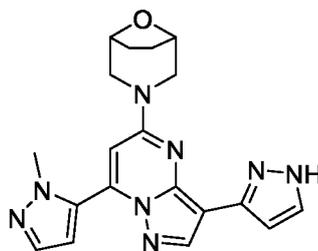
[0524] В атмосфере азота добавляли дихлор[1,1'-бис(дитретбутилфосфин)ферроцен-палладий (55,9 мг, 0,0877 ммоль) и фосфат калия (558 мг, 2,63 ммоль) к раствору 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-иодпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-
15 ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ола (400 мг, 0,877 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксibenзофуран-2-ил)-1*H*-пиразола (366 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2,00 мл); реакцию перемешивали при 100 °C в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (35,0 мл) для разбавления раствора, затем экстрагировали EA (35,0 мл × 3), органические фазы объединяли и
20 промывали насыщенным соевым раствором (35,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (150 мг, выход 35,6%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 481,4 $[M+H]^+$.

[0525] Стадия 5. Синтез 4-(5-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ола
25

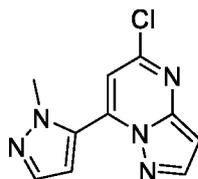


[0526] Добавляли 4-(5-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол (150 мг, 0,312 ммоль) и гидрохлорид этилацетата (10,0 мл, 3M) в реакционную колбу при 5 комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (66,6 мг, выход 53,8%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 397,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,59–4,55 (м, 2H), 4,11–4,05 (м, 2H), 4,04–3,93 (м, 2H), 3,93–3,87 (м, 2H), 3,40–3,34 (м, 2H), 2,26–2,20 (м, 2H), 2,13–2,02 (м, 4H), 1,88–1,80 (м, 2H).

[0527] Пример 26. 3-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



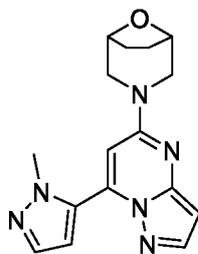
15 [0528] Стадия 1. Синтез 5-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина



[0529] При комнатной температуре карбонат натрия (1,69 г, 16,0 ммоль) и [1,1'-20 бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (340 мг, 0,532 ммоль) добавляли к

смешанному раствору 5,7-дихлорпиразо[1,5-а]пиримидина (1,00 г, 5,32 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1*H*-пиразола (1,33 г, 6,38 ммоль) в воде (1,00 мл) и диоксане (4,00 мл) в атмосфере азота. Реакцию останавливали после перемешивания реакционной смеси при 90 °С в атмосфере азота в течение 10 часов. После охлаждения реакционного раствора добавляли воду (20,0 мл), затем экстрагировали ЕА (30,0 мл × 2), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали на обычной хроматографической колонке (ЕА:РЕ = 1:1) с получением неочищенного продукта (370 мг, выход 29,7%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 233,9 [M+H]⁺.

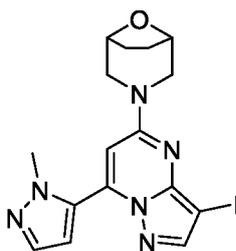
[0530] Стадия 2. Синтез 3-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0531] DIEA (613 мг, 4,75 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидина (370 мг, 1,58 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (358 мг, 2,39 ммоль) в NMP (15,0 мл) при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 140 °С в течение 2 часов в микроволновом реакторе в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли ЕА (35,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (260 мг, выход 52,9%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 311,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,63 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,23 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 4,55–4,50 (м, 2H), 3,97–3,90 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,33–3,27 (м, 2H), 2,04–1,98 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H).

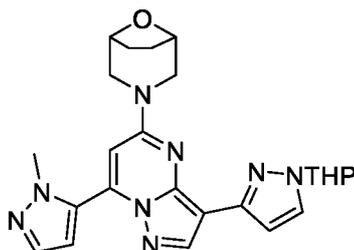
[0532] Стадия 3. Синтез 3-(3-иод-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-

а)пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0533] NIS (188 мг, 0,837 ммоль) добавляли к раствору 3-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (260 мг, 0,837 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (15,0 мл), экстрагировали EA (20,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (15,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (300 мг, выход 82,1%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 436,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90 (с, 1H), 7,62 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,57–4,52 (м, 2H), 4,11–3,89 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,37–3,30 (м, 2H), 2,05–1,99 (м, 2H), 1,90–1,82 (м, 2H).

[0534] Стадия 4. Синтез 3-(7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

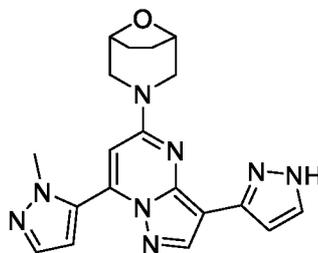


[0535] $Pd(dtbpf)Cl_2$ (43,8 мг, 0,0687 ммоль) и фосфат калия (437 мг, 0,206 ммоль) добавляли к раствору 3-(3-иод-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (300 мг, 0,687 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1*H*-пиразола (286 мг, 1,03 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2,00 мл) в атмосфере азота; реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (30,0 мл) для

разбавления раствора, затем экстрагировали ЕА (30,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (25,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением

5 целевого соединения (150 мг, выход 47,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) м/з 461,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (с, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,71–6,63 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 5,51–5,39 (м, 1H), 4,60–4,51 (м, 2H), 4,09–3,95 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,72–3,61 (м, 1H), 3,39–3,30 (м, 2H), 2,72–2,59 (м, 1H), 2,16–2,09 (м, 1H), 2,02–1,96 (м, 2H), 1,88–1,77 (м, 3H), 1,64–1,55 (м, 2H).

10 **[0536] Стадия 6.** Синтез 3-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

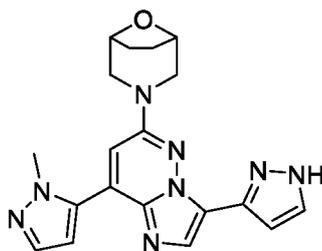


[0537] Добавляли 3-(7-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (150 мг,

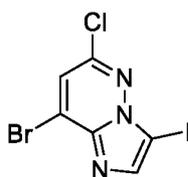
15 0,325 ммоль) и соляную кислоту в растворе ЕА (5,00 мл, 3M) в реакционную колбу при комнатной температуре, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого

20 соединения (82,68 мг, выход 67,4%, светло-желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) м/з 377,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,89–12,58 (м, 1H), 8,38–8,19 (м, 1H), 7,80–7,45 (м, 2H), 6,89–6,68 (м, 3H), 4,52–4,46 (м, 2H), 4,31–4,03 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,23–3,15 (м, 2H), 1,89–1,74 (м, 4H).

**[0538] Пример 27. 3-(8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-
25 b]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан**

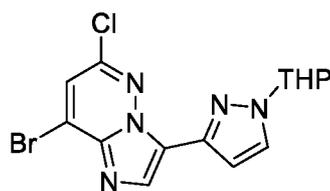


[0539] Стадия 1. Синтез 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-*b*]пиридазина



[0540] NIS (1,94 г, 8,60 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (2,00 г, 8,60 ммоль) в ацетонитриле (30,0 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (45,0 мл), экстрагировали ЕА (40,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1) с получением целевого соединения (3,00 г, выход 97,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 357,8 [M+H]⁺, 359,8 [M+2+H]⁺.

[0541] Стадия 2. Синтез 8-бром-6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина

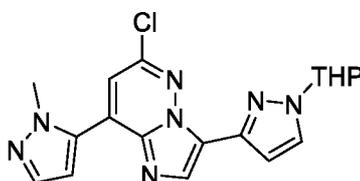


[0542] В атмосфере азота тетратрифенилфосфинпалладий (644 мг, 0,558 ммоль) и фосфат калия (3,55 г, 16,7 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-хлор-3-иодимидазо[1,2-*b*]пиридазина (2,00 г, 5,58 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1*H*-пиразола (1,55 г, 5,58 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) и воде (4,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (45,0 мл), экстрагировали ЕА (45,0

мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (45,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 3:1) с получением целевого соединения (400 мг, выход 18,7%, желтое твердое вещество).

5 ЖХ-МС (ИЭР) m/z 382,0 $[M+H]^+$, 384,0 $[M+2+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,32–5,27 (м, 1H), 4,11–4,06 (м, 1H), 3,68–3,62 (м, 1H), 2,65–2,56 (м, 1H), 2,02–1,97 (м, 2H), 1,77–1,70 (м, 1H), 1,63–1,57 (м, 2H).

[0543] Стадия 3. Синтез 6-хлор-8-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина



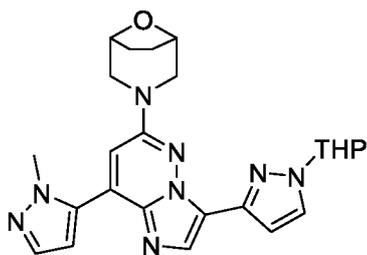
10

[0544] В атмосфере азота 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия хлорид (76,5 мг, 0,105 ммоль) и фосфат калия (666 мг, 3,14 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-6-хлор-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (400 мг, 1,05 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-ил)-1*H*-пиразола (217 мг, 1,05 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2,00 мл); реакционную смесь перемешивали при 15 60 °С в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (25,0 мл), экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (150 мг, выход 37,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 384,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,32–5,27 (м, 1H), 4,11–4,06 (м, 1H), 3,68–3,62 (м, 1H), 2,65–2,56 (м, 1H), 2,02–1,97 (м, 2H), 1,77–1,70 (м, 1H), 1,63–1,57 (м, 2H).

20

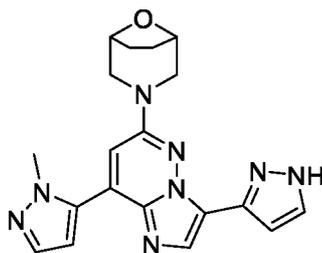
[0545] Стадия 4. Синтез 3-(8-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

25



[0546] В атмосфере азота карбонат цезия (382 мг, 1,1 мл) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (66,3 мг, 0,443 моль) добавляли к раствору 6-хлор-8-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (150 мг, 0,391 ммоль) и (2-амино-2-[1,1'-бифенил]-2-ил)(дициклогексил(2,6-диизопропокси-2-[1,1'-бифенил]-2-ил)-фосфорил)палладия (II) хлорида (39,1 мг, 0,0391 ммоль) в толуоле (6,00 мл); реакцию перемешивали при 110 °С в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (15,0 мл), экстрагировали ЕА (15,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 1:1) с получением целевого соединения (60,0 мг, выход 33,3%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 461,2 [M+H]⁺.

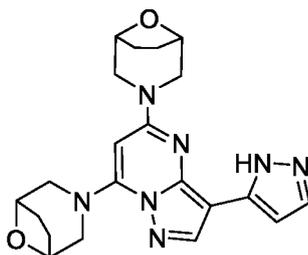
[0547] Стадия 5. Синтез 3-(8-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



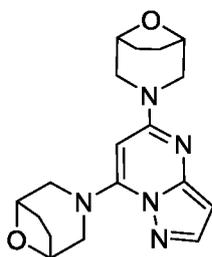
[0548] При комнатной температуре 3-(8-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (60,0 мг, 0,130 ммоль) и соляную кислоту в растворе ЕА (5,00 мл, 3М) добавляли в реакционную колбу, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали

препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (18,0 мг, выход 36,7%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 377,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,98 (с, 1H), 7,82–7,74 (м, 1H), 7,63 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,24–7,18 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,71 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,58–4,52 (м, 2H), 3,93 (с, 4H), 3,90–3,88 (м, 1H), 3,30–3,28 (м, 1H), 3,28–3,25 (м, 1H), 2,04–1,97 (м, 4H).

[0549] Пример 28. 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



10 **[0550] Стадия 1. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана**



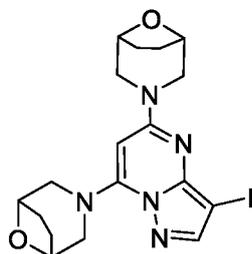
[0551] DIEA (2,06 г, 16,0 ммоль) добавляли к раствору 5,7-дихлорпиразо[1,5-а]пиримидина (1,00 г, 5,32 ммоль) и (1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (2,39 г, 16,0 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (15,0 мл); реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов, и реакцию останавливали. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры добавляли воду (20,0 мл) для разбавления раствора, экстрагировали EA (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли, затем промывали водой (20,0 мл × 3) и насыщенным солевым раствором (20,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 10:1–1:1) с получением целевого соединения (550 мг, выход 30,3%, белое твердое

15

20

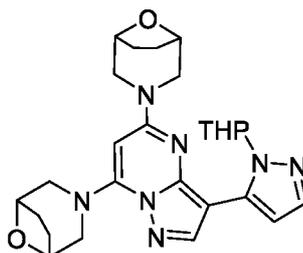
вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 342,3 $[M+H]^+$.

[0552] Стадия 2. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-иодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



5 **[0553]** *N*-иодсукцинимид (399 мг, 1,77 ммоль) добавляли к раствору 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (550 мг, 1,61 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл). Реакцию останавливали после перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и
10 полученный остаток очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1–1:1) с получением целевого соединения (500 мг, выход 66,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 468,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,45–4,38 (м, 4H), 4,08–3,98 (м, 4H), 3,09–3,00 (м, 4H), 2,07–1,98 (м, 2H), 1,90–1,78 (м, 4H), 1,75–1,65 (м, 2H).

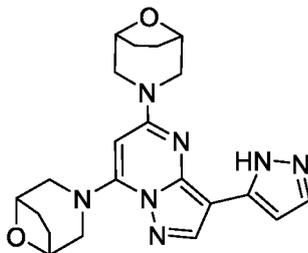
[0554] Стадия 3. Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-
15 2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0555] Карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль) и [1,1'-бис(дитретбутилфосфин)ферроцен]палладия дихлорид (42,0 мг, 0,0642 ммоль) добавляли к
20 смешанному раствору 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-иодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (300 мг, 0,642 ммоль) и 1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксибензофуран-2-ил)-1*H*-

пиразола (268 мг, 0,963 ммоль) в воде (1,00 мл) и 1,4-диоксане (5,00 мл). Реакцию останавливали после перемешивания реакционной смеси при 60 °С в течение 8 часов в атмосфере азота. После охлаждения реакционного раствора до комнатной температуры добавляли воду (10,0 мл), затем экстрагировали ЕА (15,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15,0 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (РЕ:ЕА = 5:1–1:3) с получением целевого соединения (150 мг, выход 47,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 492,4 $[M+H]^+$.

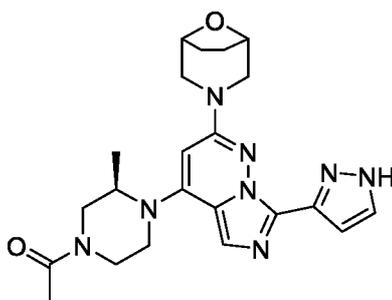
10 **[0556] Стадия 4.** Синтез 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



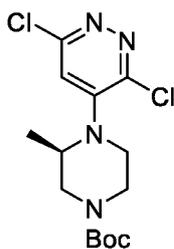
15 **[0557]** Раствор 3-(7-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (120 мг, 0,244 ммоль) в растворе хлороводорода в метаноле (3,0 М, 3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем реакцию останавливали. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток отделяли и очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (33,96 мг, выход 34,1%, белое

20 твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 408,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,64 (уш.с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,49–4,41 (м, 4H), 4,16–4,04 (м, 4H), 3,09 (д, $J = 10,9$ Гц, 4H), 2,11–2,01 (м, 2H), 1,92–1,80 (м, 4H), 1,77–1,68 (м, 2H).

[0558] Пример 29. 1-((*R*)-4-(2-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он

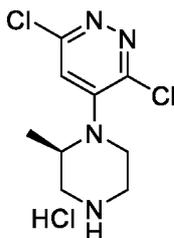


[0559] Стадия 1. Синтез *трет*-бутил(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата



- 5 [0560] Добавляли 3,4,6-трихлорпиридазин (5,49 г, 29,9 ммоль) и DIEA (9,68 г, 74,9 ммоль) к раствору *трет*-бутил-(*R*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (5,00 г, 24,9 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (35,0 мл); реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (60,0 мл) для разбавления раствора, затем экстрагировали этилацетатом
- 10 (50,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением целевого соединения (3,50 г, выход 40,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 346,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,83 (с, 1H), 4,21–4,16 (м, 1H), 4,14–4,08 (м, 1H), 3,83 (д, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,42–3,29 (м, 2H), 3,13–3,09 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,12 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

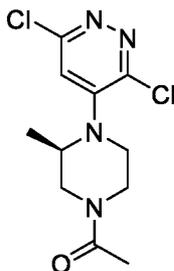
[0561] Стадия 2. Синтез (*R*)-3,6-дихлор-4-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридазина



[0562] Добавляли *трет*-бутил-(*R*)-4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-

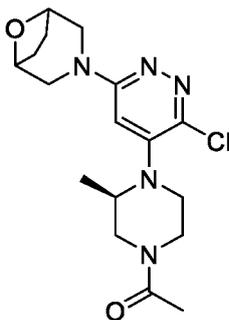
карбоксилат (3,50 г, 10,1 ммоль) и соляную кислоту / этилацетат (8,00 мл, 4М) в реакционную колбу, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, и реакцию останавливали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением целевого соединения (2,30 г, выход 80,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 247,0 $[M+H]^+$.

[0563] Стадия 3. Синтез (*R*)-1-(4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



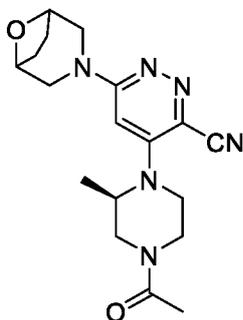
[0564] Ацетилхлорид (0,955 г, 12,2 ммоль) и триэтиламин (2,46 г, 24,3 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-3,6-дихлор-4-(2-метилпиперазин-1-ил)пиридазина гидрохлорида (2,30 г, 8,11 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (50,0 мл) для разбавления раствора, затем экстрагировали этилацетатом (45,0 мл \times 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали хроматографической пластиной (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением целевого соединения (2,00 г, выход 85,2%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 288,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,85 (с, 1H), 4,75–4,49 (м, 1H), 4,36–4,15 (м, 2H), 3,47–3,30 (м, 2H), 3,23–2,94 (м, 2H), 2,17–2,10 (м, 3H), 1,19–1,12 (м, 3H).

[0565] Стадия 4. Синтез 1-((*3R*)-4-(6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



[0566] Добавляли (1R,5S)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (1,55 г, 10,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,68 г, 20,7 ммоль) к раствору (*R*)-1-(4-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (2,00 г, 6,92 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (25,0 мл); реакционную смесь перемешивали при температуре 145 °С в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем добавляли воду (50,0 мл) для разбавления раствора, затем экстрагировали этилацетатом (45,0 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (40,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (1,80 г, выход 71,1%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 366,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,15–6,08 (м, 1H), 4,54–4,44 (м, 3H), 3,97–3,82 (м, 2H), 3,78–3,64 (м, 2H), 3,58–3,47 (м, 2H), 3,25–3,18 (м, 2H), 2,20–2,13 (м, 2H), 2,13–2,10 (м, 2H), 2,02–1,97 (м, 2H), 1,89–1,81 (м, 3H), 1,06–1,01 (м, 3H).

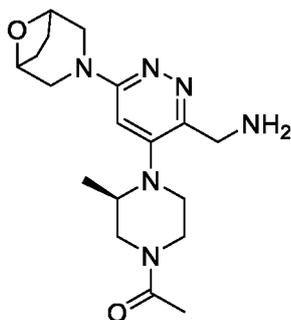
[0567] Стадия 5. Синтез 4-((*R*)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-карбонитрила



[0568] Добавляли бис(дифенилфосфино)циклопентадиенил железа (546 мг, 0,984 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (450 мг, 0,492 ммоль) к раствору 1-((3*R*)-4-(6-(8-окса)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-хлорпиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (1,8 г, 4,92 ммоль) и цианида цинка (1,16 г, 9,84 ммоль) в DMF (30,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 135 °С в атмосфере азота в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли EA (40,0 мл), промывали насыщенным солевым раствором (35 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (1,05 г, выход 59,9%, желтое

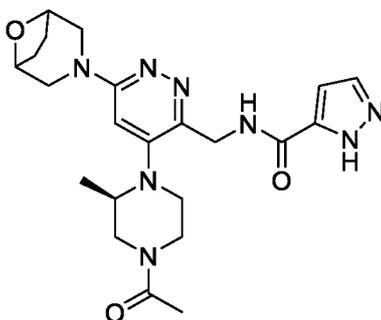
твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 357,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,95–5,84 (м, 1H), 4,74–4,61 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,30–4,18 (м, 1H), 4,07–3,83 (м, 2H), 3,66 (с, 1H), 3,54–3,41 (м, 1H), 3,36–3,17 (м, 4H), 3,03–2,89 (м, 1H), 2,18–2,10 (м, 3H), 2,03–1,98 (м, 2H), 1,87–1,79 (м, 2H), 1,19–1,12 (м, 3H).

- 5 **[0569] Стадия 6.** Синтез 1-((3*R*)-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



- 10 **[0570] К** раствору 4-((*R*)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-карбонитрила (1,10 г, 3,09 ммоль) в тетрагидрофуране (15,0 мл) добавляли Ni Ренея (543 мг, 9,26 ммоль) и водный аммиак (1,00 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере водорода, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой целевое соединение (660 мг, выход 59,3%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР)
- 15 m/z 361,0 $[M+H]^+$.

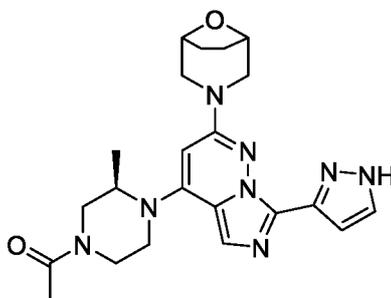
- [0571] Стадия 7.** Синтез *N*-((4-((*R*)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид



- 20 **[0572]** Добавляли 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4.5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (0,456 мг, 1,20 ммоль) и DIEA (387 мг, 3,00 ммоль) к раствору 1-((3*R*)-4-(3-(аминометил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-4-ил)-3-

метилпиперазин-1-ил)этан-1-она (360 мг, 0,999 ммоль) и 1*H*-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (101 мг, 0,899 ммоль) в тетрагидрофуране (10,0 мл); реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, реакцию останавливали. Затем добавляли воду (30,0 мл), экстрагировали ЕА (25,0 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором (20,0 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (DCM:метанол = 10:1) с получением целевого соединения (170 мг, выход 37,4%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 455,0 [M+H]⁺.

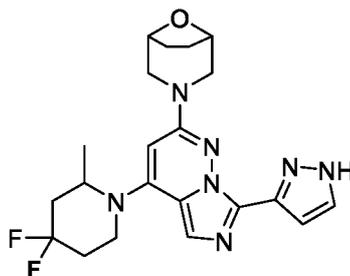
10 **[0573] Стадия 8.** Синтез 1-((*R*)-4-(2-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



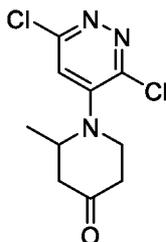
15 **[0574]** При комнатной температуре *N*-((4-((*R*)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамид (170 мг, 0,374 ммоль) и оксихлорид фосфора (6,00 мл) добавляли в реакционную колбу. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (6,68 мг, выход 4,09%, белое

20 твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z* 437,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ 7,83–7,51 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,55–4,48 (м, 3H), 3,87–3,80 (м, 2H), 3,74–3,42 (м, 4H), 3,30–3,05 (м, 4H), 2,24–2,12 (м, 3H), 2,04–1,93 (м, 4H), 1,26–1,13 (м, 3H).

[0575] Пример 30. 3-(4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-7-(1*H*-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

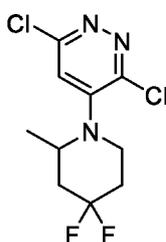


[0576] Стадия 1. Синтез 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпиперидин-4-она



[0577] DIEA (6,09 г, 60,2 ммоль) добавляли к раствору 2-метилпиперидин-4-она гидрохлорида (3,00 г, 20,1 ммоль) и 3,4,6-трихлорпиридазина (4,41 г, 24,1 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (50,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере азота в течение 16 часов, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным солевым раствором (60,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 5:1) с получением целевого соединения (3,00 г, выход 57,5%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 260,0 $[M+H]^+$.

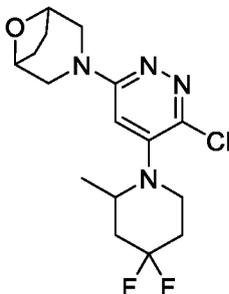
[0578] Стадия 2. Синтез 3,6-дихлор-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазина



[0579] Трифторид диэтиламиносеры (2,60 г, 16,2 ммоль) добавляли к раствору 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпиперидин-4-она (2,8 г, 10,7 ммоль) в дихлорметане (50,0 мл) в атмосфере азота при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа в атмосфере азота, а затем реакцию останавливали. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток представлял собой

целевое соединение (1,80 г, выход 59,3%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 281,9 $[M+H]^+$.

[0580] Стадия 3. Синтез 3-(6-хлор-5-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



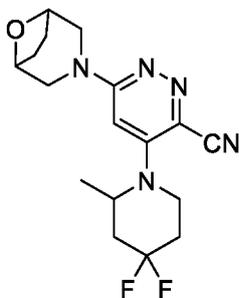
5

[0581] DIEA (2,47 г, 19,1 ммоль) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазина (1,80 г, 6,38 ммоль) и 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорида (1,43 г, 9,57 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (50,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 145 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали.

10 Затем реакционный раствор разбавляли этилацетатом (85,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (55,0 мл \times 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (1,80 г, выход 78,6%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 359,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,23 (с, 1H), 4,54–4,50 (м, 2H), 4,09–3,96 (м, 1H), 3,86–3,74 (м, 2H), 3,47–3,37 (м, 1H), 3,26–3,19 (м, 2H), 3,13–2,99 (м, 1H), 2,32–2,23 (м, 1H), 2,23–2,08 (м, 2H), 2,04–1,97 (м, 3H), 1,90–1,84 (м, 2H), 1,14 (д, $J = 16,6, 6,7$ Гц, 3H).

15

[0582] Стадия 4. Синтез 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила

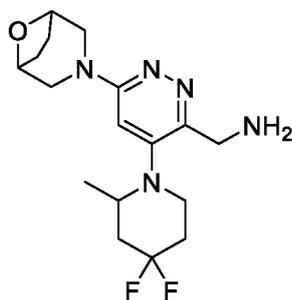


20

[0583] Бис(дифенилфосфино)циклопентадиенил железа (556 мг, 1,00 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$

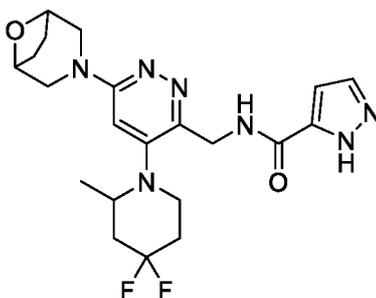
(459 мг, 0,501 ммоль) добавляли к раствору 3-(6-хлор-5-(4,4-дифтор-2)-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана (1,8 г, 5,02 ммоль) и цианида цинка (1,18 г, 10,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30,0 мл); реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 16 часов в атмосфере азота, и реакцию останавливали. Затем
5 реакционный раствор разбавляли этилацетатом (65,0 мл), промывали насыщенным соевым раствором (40,0 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (PE:EA = 1:1) с получением целевого соединения (1,50г, выход 85,6%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 350,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ
10 5,93 (с, 1H), 4,53–4,50 (м, 2H), 4,42–4,33 (м, 1H), 4,01–3,90 (м, 2H), 3,51–3,42 (м, 2H), 3,31–3,26 (м, 2H), 2,29–2,15 (м, 2H), 2,11–1,99 (м, 4H), 1,84–1,80 (м, 2H), 1,24 (дд, $J = 6,9, 1,7$ Гц, 3H).

[0584] Стадия 5. Синтез (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина



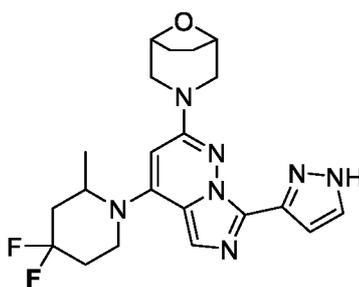
15 **[0585]** Никель Ренея (1,26 г, 21,5 ммоль) добавляли к раствору 6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-карбонитрила (1,50 г, 4,29 ммоль) в тетрагидрофуране (30,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода, и
20 реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток представлял собой целевое соединение (1,20 г, выход 79,1%, желтая маслянистая жидкость). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 354,0 $[M+H]^+$.

[0586] Стадия 6. Синтез *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1*H*-пиразол-5-карбоксамида



[0587] Добавляли 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4.5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат (1,55 г, 4,07 ммоль) и DIEA (1,32 г, 10,2 ммоль) к раствору (6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метанамина (1,20 г, 3,40 ммоль) и 1H-пиразол-5-карбоксилевой кислоты (342 мг, 3,06 ммоль) в THF (30,0 мл). Реакционная смесь реагировала при комнатной температуре в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Затем реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией (EA) с получением целевого соединения (1,00 г, выход 65,8%, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 448,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,76 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,87–4,72 (м, 2H), 4,55–4,50 (м, 2H), 3,86–3,77 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 3,38–3,31 (м, 1H), 3,26–3,21 (м, 2H), 2,35–2,22 (м, 2H), 2,03–1,99 (м, 2H), 1,90–1,84 (м, 2H), 1,50–1,47 (м, 2H), 1,02 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

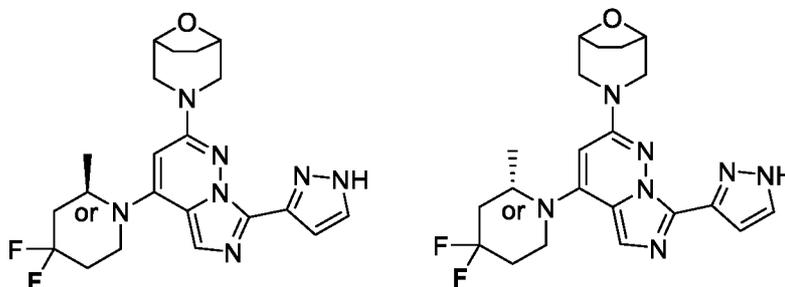
[0588] Стадия 7. Синтез 3-(4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0589] Добавляли *N*-((6-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)пиридазин-3-ил)метил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (200 мг, 0,447 ммоль), оксихлорид фосфора (685 мг, 4,47 ммоль) и ацетонитрил (5 мл) в реакционную колбу при комнатной температуре. Реакционная смесь реагировала при 100 °С в течение 1 часа, и реакцию останавливали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном

давлении, и полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой хроматографией (ацетонитрил/вода с 0,05% муравьиной кислоты) с получением целевого соединения (110 мг, выход 57,3%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,81–7,59 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,71–4,59 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,88–3,79 (м, 3H), 3,47–3,40 (м, 1H), 3,07 (д, $J = 11,1$ Гц, 2H), 2,44–2,28 (м, 1H), 2,22–2,04 (м, 3H), 1,89–1,81 (м, 4H), 1,21 (д, $J = 5,6$ Гц, 3H).

[0590] Примеры 31 и 32. 3-(4-((R)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан и 3-(4-((S)-4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан



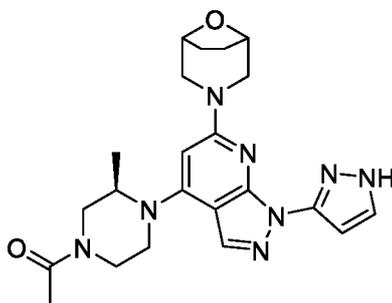
[0591] Подвергали 50 мг рацемата 3-(4-(4,4-дифтор-2-метилпиперидин-1-ил)-7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5-b]пиридазин-2-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана хиральному разделению (Waters SFC 150 (комнатная температура, 100 бар, 214 нм) и 250 * 25 мм 10 мм DAICELCHIRALPAKIG (сверхкритический диоксид углерода: МЕОН (+0,1% 7,0 моль/л аммония в МЕОН), 45:55, 3,2 мин, 100 мл/мин)) для получения Р1 (14,40 мг, э. э. 100,00%), который элюировался первым (с небольшим временем удерживания), и Р2 (14,37 мг, э. э. 99,07%), который элюировался позже (с большим временем удерживания). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$.

[0592] ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,2 $[M+H]^+$. (Р1): 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,71 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,71–4,63 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,87–3,76 (м, 3H), 3,58–3,50 (м, 1H), 3,24–3,16 (м, 2H), 2,44–2,28 (м, 1H), 2,24–2,08 (м, 3H), 2,01–1,94 (м, 4H), 1,30 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

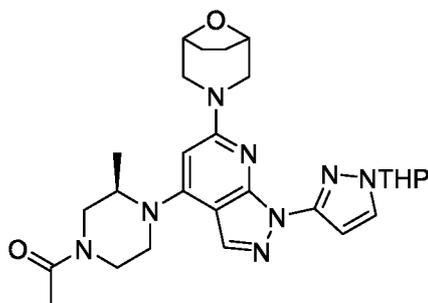
[0593] (Р2): 1H ЯМР (400 МГц, MeOD- d_4) δ 7,70 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,71–4,63 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,86–3,76 (м, 3H), 3,58–3,46 (м, 1H), 3,22–3,17 (м, 2H),

2,44–2,27 (м, 1H), 2,25–2,08 (м, 3H), 2,02–1,94 (м, 4H), 1,30 (д, $J = 7,3$ Гц, 3H).

[0594] **Пример 34.** 1-((*R*)-4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он

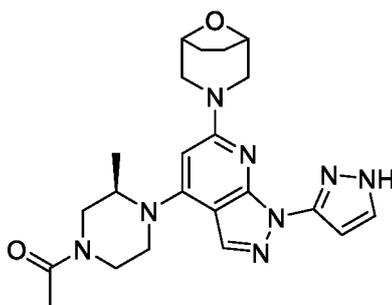


5 [0595] **Стадия 1.** Синтез 1-((3*R*)-4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



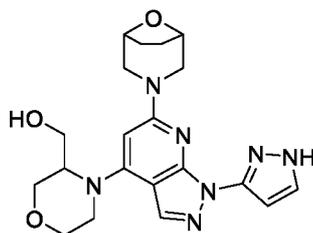
[0596] Добавляли (1*R*,5*S*)-3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (1 г, 1,97 ммоль), (*R*)-1-(3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (561 мг, 3,95 ммоль), RuphosG2 (155 мг, 0,2 ммоль) и карбонат цезия (1,93 г, 5,91 ммоль) поочередно к NMP (10 мл). Реакционный раствор подвергали реакции в течение 1 часа при 150 °С в микроволновой печи, а после завершения реакции и охлаждения добавляли воду (20 мл), экстрагировали ЕА (20 мл × 3), органические фазы объединяли и промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на обращенно-фазовой колонке (MeOH:H₂O = 5%:95%–95%:5%) с получением целевого соединения (60 мг, выход 6,0%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 521,2 [M+H]⁺.

20 [0597] **Стадия 2.** Синтез 1-((*R*)-4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-она



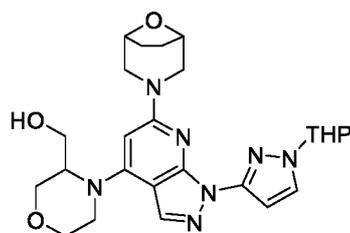
[0598] Добавляли 1-((3*R*)-4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он (60 мг, 0,12 ммоль) к раствору 6М соляной кислоты в воде/тетрагидрофуране (1 мл / 2 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции pH раствора довели до >8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, экстрагировали ЕА (20 мл × 3), органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали ЕА (2 мл), и полученное твердое вещество представляло собой целевой продукт (7 мг, выход 14,0%, зеленое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 437,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,62–4,49 (м, 2H), 4,46–4,33 (м, 1H), 4,01–3,81 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,66–3,45 (м, 2H), 3,46–3,34 (м, 1H), 3,34–3,18 (м, 2H), 3,18–3,03 (м, 1H), 2,24–2,10 (м, 3H), 2,05–1,95 (м, 2H), 1,92–1,83 (м, 2H), 1,25–1,17 (м, 3H).

15 [0599] **Пример 35. (4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)морфолин-3-ил)метанол**



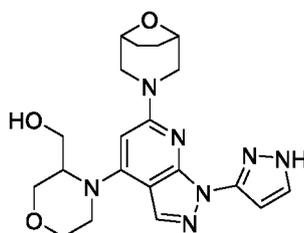
[0600] **Стадия 1.** Синтез (4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)морфолин-3-ил)метанола

20



[0601] Последовательно добавляли (1*R*,5*S*)-3-(4-иод-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (300 мг, 0,6 ммоль), морфолин-3-илметанол (144 мг, 1,2 ммоль), RuphosPdG2 (48 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (582 мг, 1,8 ммоль) к NMP (12 мл), и смесь перемешивали в микроволновой печи при 150 °С в течение 1 часа. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали ЕА (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали водой (20 мл × 5) и насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на колонке с силикагелем (DCM:MeOH = 30:1) с получением целевого соединения (29 мг, выход 9,7%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 496,3 [M+H]⁺.

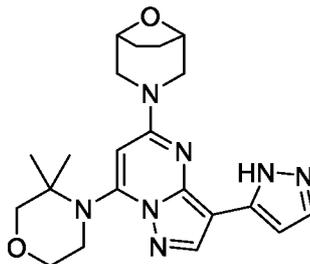
[0602] Стадия 2. Синтез (4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)морфолин-3-ил)метанола



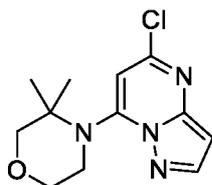
[0603] Добавляли (4-(6-((1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-ил)морфолин-3-ил)метанол (29 мг, 0,06 ммоль) к раствору 6*M* соляной кислоты в воде/тетрагидрофуране (2 мл / 4 мл); смесь перемешивали при 50 °С в течение ночи. После завершения реакции рН раствора довели до >8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали ЕА (20 мл × 3), органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Целевой продукт (10 мг, выход 40,5%, белое твердое

вещество) получали разделением и очисткой на колонке с силикагелем (DCM:MeOH = 15:1). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 412,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,57–4,47 (м, 2H), 4,21 (д, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,17–4,09 (м, 1H), 4,10–3,98 (м, 2H), 3,91–3,79 (м, 4H), 3,80–3,69 (м, 1H), 3,53 (д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,28–3,18 (м, 2H), 2,06–1,91 (м, 3H), 1,91–1,79 (м, 2H).

[0604] Пример 36. 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан

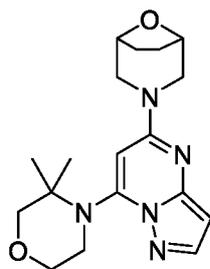


[0605] Стадия 1. Синтез 4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3,3-диметилморфолина



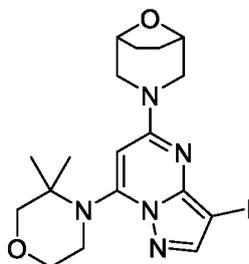
[0606] К NMP (15 мл) добавляли 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин (540 мг, 2,9 ммоль), 3,3-диметилморфолина гидрохлорид (1,0 г, 8,6 ммоль) и DIEA (1,1 г, 8,6 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение 0,5 ч при 100 °С в микроволновой печи в атмосфере азота. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (15 мл) и экстрагировали EA (20 мл \times 3). Органическую фазу объединяли и промывали водой (30 мл \times 5) и насыщенным соевым раствором (30 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали на колонке с силикагелем (PE:EA = 7:3) с получением целевого соединения (0,9 г, выход 116,3%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 267,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0607] Стадия 2. Синтез 3-(7-(3,3-диметилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

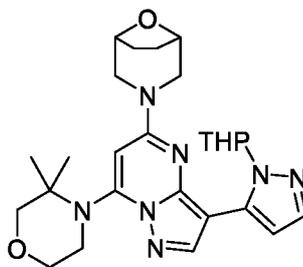


- [0608]** Последовательно добавляли 4-(5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)-3,3-диметилморфолин (200 мг, 0,8 ммоль), (1*R*,5*S*)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид (225 мг, 1,5 ммоль) и DIEA (290 мг, 2,3 ммоль) к NMP (10 мл). Реакционная смесь реагировала в течение 2 часов при 140 °С в микроволновой печи. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (15 мл), экстрагировали EA (20 мл) × 3), органические фазы объединяли, промывали водой (30 мл × 5) и насыщенным соевым раствором (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.
- 5
- 10 Целевой продукт (202 мг, выход 78,6%, белое твердое вещество) получали разделением и очисткой на колонке с силикагелем (PE:EA = 57%:43%).

[0609] Стадия 3. Синтез 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-иодпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана

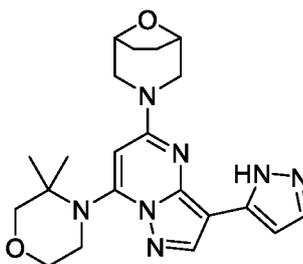


- 15 **[0610]** Добавляли 3-(7-(3,3-диметилморфолино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (202 мг, 0,6 ммоль) и *N*-иодсукцинимид (135 мг, 0,6 ммоль) к ацетонитрилу (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения реакции путем концентрирования при пониженном давлении получали неочищенный продукт, который отделяли и очищали на колонке с силикагелем (PE:EA =
- 20 1:1) с получением целевого соединения (224 мг, выход 79,7%, белое твердое вещество).
- [0611] Стадия 4.** Синтез 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0612] Последовательно добавляли 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-иодпиразоло[1,5-
 а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (172 мг, 0,4 ммоль), 1-(тетрагидро-2*H*-
 пиран-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксобензофуран-2-ил)-1*H*-пиразол (153 мг, 0,6
 5 ммоль), фосфат калия (233 мг, 1,1 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия
 дихлорид (24 мг, 0,04 ммоль) к диоксану/воде (10 мл / 2 мл). Реакционная смесь реагировала
 в течение 1 часа при 80 °С на масляной бане. После завершения реакции в реакцию смесь
 добавляли воду (15 мл), экстрагировали ЕА (20 мл × 3), органические фазы
 объединяли, промывали водой (30 мл × 5) и насыщенным солевым раствором (30 мл × 2),
 10 сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при
 пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали
 на колонке с силикагелем (РЕ:ЕА = 1:4) с получением целевого соединения (68 мг, выход
 37,2%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) *m/z*: 494,0 [M+H]⁺.

[0613] Стадия 5. Синтез 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-(1*H*-пиразол-5-
 15 ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана



[0614] Добавляли 3-(7-(3,3-диметилморфолино)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-
 пиразол-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан (68 мг, 0,1
 ммоль) к раствору 6*M* соляной кислоты в воде/тетрагидрофуране (2 мл / 4 мл),
 20 перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После завершения реакции рН раствора доводили
 до >8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали ЕА (20 мл × 3),
 органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли и очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 30:1) с получением целевого соединения (38 мг, выход 67,9%, белое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР) m/z : 410,2 [M+H]⁺.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,54–4,40 (м, 2H), 4,05 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 3,88–3,75 (м, 2H), 3,59–3,50 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,12 (д, $J = 10,4$ Гц, 2H), 1,90–1,69 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

[0615] Примеры определения активности

10 **[0616]** Если не указано иное, экспериментальные материалы, реагенты, операции и методы, используемые в следующих примерах определения активности, могут быть получены по коммерческим каналам или легко известны или подготовлены на основе предыдущего уровня техники.

[0617] Пример определения активности 1. Анализ ингибирования ATR-киназы

15 **[0618]** В этом эксперименте для анализа была использована технология гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF®) компании Cisbio.

[0619] Методика эксперимента: буферы готовили следующим образом.

Название	Изделие	Конечная концентрация	Концентрация исходного раствора	Объем (мкл)
HEPES (мМ)	Gibco, № 15630-080 по кат.	25	1000	75
Brij35	Sigma, № 9002-92-0 по кат.	0,01%	1%	30
BSA (мг/мл)	Sigma, № B2064-50G по кат.	1	100	30
DTT (мМ)	Sigma, № D0632-10G по кат.	5	1000	15
Глицерин	Sigma, № G5516-500ML по кат.	1%	50%	60
MnCl ₂ (мМ)	Sigma, № 7773-01-5 по кат.	10	1000	30
H ₂ O				2760
Всего (мкл)				3000

[0620] Приготовление растворов тестируемых соединений. Примеры соединений,

показанные в таблице ниже, готовили в виде растворов с использованием DMSO в качестве растворителя, исходный раствор обычно содержал 10 мМ. Максимальная стартовая концентрация в этом эксперименте составляла 3 мкМ, использовали 3-кратные последовательные разведения DMSO для 10 концентраций, последовательно разведенный раствор добавляли в каждую лунку соответствующего 384-луночного планшета (Greiner Bio-One, № 784075 по кат.) для получения конечных концентраций 3000, 1000, 333, 111, 37, 12,3, 4,12, 1,37, 0,457, 0,152 нМ соответственно, и соответствующее количество DMSO добавляли в дополнительные лунки для использования в качестве лунок отрицательного или положительного контроля, соответственно.

10 **[0621]** Фермент и субстрат растворяли отдельно и разбавляли в двух пробирках буфером, приготовленным выше, в следующих концентрациях:

Название	Источник	Конечная концентрация после добавления на планшет	Концентрация готового раствора	Концентрация исходного раствора
ATR (пробирка А)	Eurofins, № 14-953М по кат.	30 нМ	60 нМ	410,26 нМ
P53 (пробирка В)	Eurofins, № 14-953М по кат.	40 нМ	80 нМ	9720 нМ
АТР (пробирка В)	Sigma, № R0441 по кат.	150 нМ	300 нМ	10000 нМ

15 **[0622]** Из пробирки А добавляли 5 мкл раствора белка АТР в лунки, содержащие исследуемое соединение, и лунки отрицательного контроля в аналитических планшетах с помощью электрической многоканальной пипетки, и добавляли такой же объем приготовленного буфера (только среда, без фермента). в лунки положительного контроля. Планшеты центрифугировали в течение одной минуты при 1000 об/мин, а затем помещали в инкубатор при 25 °С на 15 минут. Таким же образом добавляли 5 мкл раствора смеси субстратов из пробирки В в лунку положительного контроля, лунку отрицательного контроля и лунку, содержащую исследуемое соединение, в аналитических планшетах, 20 центрифугировали и инкубировали при 25 °С в течение 90 минут.

[0623] В ходе реакции, после того как ATR фосфорилировала субстрат p53, добавляли два антитела. Среди них антитело к белку фосфо-p53-Eu, как донор энергии, может специфически связываться с сайтом фосфорилирования p53, тогда как антитело к GST-d2, как рецептор энергии, может специфически связываться с GST-меченным p53. При возбуждении лазером определенной длины волны (длина волны возбуждения в этом эксперименте составляет 340 нм) донор энергии может излучать свет с длиной волны 615 нм, а когда донор энергии и рецептор энергии находятся достаточно близко в пространстве (т. е. два антитела связаны с p53 одновременно), передача энергии может происходить между донором энергии и рецептором энергии, так что рецептор энергии может излучать свет с длиной волны 665 нм. Две излучаемые длины волны света обнаруживали с помощью устройства для считывания планшетов и рассчитывали соотношение сигналов при 665 нм и 615 нм. Значения IC₅₀ протестированных образцов можно получать путем построения графика и расчета.

[0624] Для обнаружения два антитела разводили в буфере для обнаружения HTRF (Cisbio, № 62SDBRDF по кат., партия № 17A), как показано в таблице ниже.

Тестовый комплект	Источник	Коэффициент разведения	Концентрация исходного раствора
Антитело к фосфо-p53-Eu	Cisbio, № 61P08KAZ по кат.	400	400 единиц
Антитело к GST-d2	Cisbio, № 61GSTDLB по кат.	200	200 единиц

[0625] Добавляли по 10 мкл на лунку раствора для обнаружения в лунки положительного контроля, отрицательного контроля и с исследуемым соединением в аналитическом планшете с помощью электрической многоканальной пипетки, центрифугировали и инкубировали в течение ночи при 4 °С и считывали значения с помощью считывающего устройства для планшетов Envision 2104.

[0626] Степень ингибирования соединения рассчитывали с использованием интерполяции. Соответственно рассчитывали средние значения положительного и отрицательного контролей, и для расчета степени ингибирования соединений использовали следующую формулу:

[0627] *Скорость ингибирования в одной лунке = 1 – (Значение сигнала одной лунки – Среднее значение сигнала положительного контроля) / (Среднее значение сигнала отрицательного контроля – Среднее значение сигнала положительного контроля)*

[0628] Кривые ингибирования соединений строили с использованием кривой логистического уравнения с четырьмя параметрами: концентрации соединений преобразовывали в логарифмы по основанию 10, а концентрации и скорости ингибирования вводили в программное обеспечение XLfit, формула расчета показана ниже:

[0629] *Скорость ингибирования = Минимальный ответ + (Концентрация соединения ^ Наклон кривой) × (Максимальный ответ – Минимальный ответ) / (Концентрация соединения ^ Наклон кривой + Половинная концентрация ингибирования ^ Наклон кривой)*

[0630] Для каждого соединения получали значение IC₅₀ в зависимости от ферментативной активности.

[0631] Таблица 1. Активность ингибирования ATR-киназы

№ соединения	IC ₅₀ ATR (нМ)	№ соединения	IC ₅₀ ATR (нМ)
1	17,4	16	21,9
2	40,3	17	32,0
3	5,9	18	50,8
4	20,3	26	57,7
5	8,2	27	149,0
6	13,2	20	1,4
7	21,4	23	85,5
8	18,4	29	4,5
9	79,2	30	5,2
10	144,7	31	3,9
11	22,4	32	5,6
12	16,9	34	7,6
13	18,0	35	15,3
14	8,0	36	6,2

15	22,0		
----	------	--	--

[0632] Пример определения активности 2. Анализ клеточной пролиферации

[0633] Эффект ингибирования пролиферации клеток соединения по настоящему изобретению тестировали с использованием комплекта для анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo™. В этом комплекте в качестве детектора используется люцифераза. В процессе люминесценции для люциферазы требуется участие АТФ. Реагент CellTiter-Glo™ добавляли в среду для культивирования клеток и измеряли величину люминесценции. Световой сигнал пропорционален количеству АТФ, присутствующего в системе, и количество АТФ положительно коррелирует с количеством присутствующих жизнеспособных клеток, таким образом измеряется активность пролиферации клеток.

10 **[0634]** Культура клеток и их посев: клетки LOVO в логарифмической фазе роста (клетки карциномы толстой кишки человека) (ATCC CCL-229) собирали и подсчитывали с помощью счетчика тромбоцитов. Для определения жизнеспособности клеток использовался метод исключения трипанового синего, чтобы убедиться, что жизнеспособность клеток превышает 90%. Добавляли соответственно 90 мкл клеточной
15 суспензии (RPMI1640 + 10% фетальной бычьей сыворотки) в 96-луночный прозрачный плоскодонный планшет с черными стенками (Thermo, 165305), и концентрацию клеток доводили до 3000 на лунку на 90 мкл. Клетки в 96-луночном планшете инкубировали в течение ночи при 37 °С, 5% CO₂ и влажности 95% (Thermo, модель серии 3100).

[0635] Сначала в качестве растворителя использовали DMSO для приготовления 10 мМ
20 маточного раствора тестируемых соединений, а затем использовали PBS для разведения в 100 раз для приготовления раствора с 10-кратной конечной концентрацией; самая высокая концентрация составляла 100 мкМ. В каждую лунку 96-луночного планшета, инокулированную клетками, добавляли по 10 мкл раствора тестируемых соединений, а именно раствор дополнительно разбавляли в 10 раз до достижения конечной концентрации
25 10 мкМ. Начиная с 10 мкМ, конечную концентрацию тестируемого соединения последовательно разводили в 3 раза — всего 9 концентраций с 3 тройными повторами для каждой концентрации. Инкубировали 96-луночные планшеты с тестируемыми соединениями и клетками при 37 °С, 5% CO₂ и 95% влажности в течение 96 часов, а затем проводили анализ CellTiter Glo.

[0636] Размораживали реагенты CellTiter-Glo (люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter Glo®, Promega, G7572), и 96-луночные планшеты доводили до комнатной температуры в течение 30 минут. В каждую лунку добавляли равный объем раствора CellTiter-Glo, и клетки лизировали путем встряхивания на фиксируемом орбитальном шейкере в течение 5 минут. Аналитические планшеты оставляли при комнатной температуре на 20 минут для стабилизации сигнала люминесценции, и сигналы люминесценции считывали с использованием мультимаркерного детектора для микропланшетов SpectraMax (MD, M3).

[0637] Данные анализировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 7.0, с подбором нелинейной S-образной регрессии для получения кривых зависимости ответа от дозы, и на их основе рассчитывали значения IC₅₀.

[0638] Выживаемость клеток (%) = $(Lum_{\text{испытуемое лекарственное средство}} - Lum_{\text{контрольная среда для культуры}}) / (Lum_{\text{контроль клеток}} - Lum_{\text{контрольная среда для культуры}}) \times 100\%$

[0639] Таблица 2. Результаты эксперимента по пролиферации клеток

№ соединения	IC ₅₀ LOVO (мкМ)	№ соединения	IC ₅₀ LOVO (мкМ)
1	0,304	16	0,310
2	0,479	19	0,620
3	0,067	20	0,039
4	0,140	26	1,268
5	0,384	29	0,488
6	0,097	31	0,158
8	0,243	32	0,156
9	0,592	34	0,424
11	2,642	35	0,522
14	0,419	36	0,148
15	0,186		

[0640] **Пример определения активности 3.** Метаболическая стабильность микросом печени человека и мыши

[0641] Согласно стандартным методам исследования метаболической стабильности *in*

in vitro в данной области, например аналогично методу, описанному в работе Kerns, Edward H. and Di Li (2008). *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*. San Diego: Academic Press; Di, Li et al., *Optimization of a Higher Throughput Microsomal Stability Screening Assay for Profiling Drug Discovery Candidates*, *J. Biomol. Screen.* 2003, 8(4), 453, проводили исследование микросомальной метаболической стабильности в печени соединений по настоящему изобретению следующим образом.

Вид	Информация об изделии	Поставщик	Сокращение
Человек	№ 452117 по кат.	Corning	HLM
	Партия № 38295		
Мыши линии CD-1	№ M1000 по кат.	Biopredic	MLM
	Партия № 2010017		

[0642] Добавляли микросомы печени (концентрация белка 0,56 мг/мл) к рабочему раствору 1 мкМ соединения (разбавленного до 100 мкМ 100% ацетонитрилом из 10 мМ исходного раствора DMSO, содержание органической фазы: 99% ACN, 1% DMSO), и после предварительной инкубации при 37 °С в течение 10 мин реакцию инициировали добавлением кофактора NADPH (приготовленного из раствора хлорида магния). После инкубации в течение соответствующего времени (например, 5, 10, 20, 30 и 60 минут) собирали образцы и добавляли соответствующий раствор для завершения реакции (ледяной ацетонитрил, содержащий 200 нг/мл толбутамида и 200 нг/мл лабеталола (т. е. ацетонитрил при 4 °С)).

[0643] Обработка образцов (n = 1): каждый соответствующий образец добавляли, перемешивали и центрифугировали на высокой скорости. Супернатанты собирали, и определяли субстрат с помощью ВЭЖХ-МС/МС. Площадь пика на 0 минуте была установлена как 100%. Площади пиков в другие моменты времени были преобразованы в проценты от остающегося количества. Натуральные логарифмы процентного содержания остаточного объема в каждый момент времени строили в зависимости от времени инкубации и рассчитывали наклон (-k). Затем рассчитывали значения CL_{int} (мкл/мин/мг) и периода полувыведения ($T_{1/2}$, мин) соединений по уравнению: $CL_{int} = (k \times \text{Объем инкубационного раствора}) / \text{Масса микросом печени}$. Результаты приведены в таблице 3.

[0644] Таблица 3. Результаты испытаний метаболической стабильности микросом печени человека и мыши

№ соединения	Микросомы печени человека			Микросомы печени мыши		
	T _{1/2} (мин)	Остающееся % (T = 60 мин)	CL _{int} (mic) (мкл/мин/мг)	T _{1/2} (мин)	Остающееся % (T = 60 мин)	CL _{int} (mic) (мкл/мин/мг)
1	118,3	65,0	11,7	58,3	44,4	23,8
5	>145	77,1	<9,6	67,5	56,6	20,5
6	>145	74,8	<9,6	33,6	30,7	41,3
ВАУ-1895344	109,3	71,5	12,7	25,1	17,0	55,1

[0645] Пример определения активности 4. Фармакокинетический (ФК) анализ соединений по настоящему изобретению у мышей

- 5 **[0646]** ФК каждого соединения определяли следующим образом: 6 мышей линии CD-1 (полученных от компании Shanghai Lingchang Biotechnology Co., Ltd.) были разделены на две группы, по 3 мыши в каждой группе. Одной группе вводили внутривенно (в/в) в дозе 1 мг/кг, носитель представлял собой 5% DMSO и 95% (20%-го Каптизол); одной группе вводили перорально через зонд в дозе 5 мг/кг, а носитель представлял собой 1% НРМС.
- 10 Образцы крови отбирали из подкожной вены голени в каждой группе через 0, 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения. Примерно 40 мкл образцов крови собирали в пробирки с антикоагулянтом, содержащими EDTA-K2. Сразу после сбора пробирки переворачивали не менее 5 раз для обеспечения адекватного перемешивания, а затем помещали на лед. Образцы крови, собранные в каждый момент времени, центрифугировали при 4 °С, 8000
- 15 об/мин в течение 5 минут для получения плазмы. Другую пробирку для центрифугирования объемом 1,5 мл маркировали названием соединения, номером животного и моментом времени, и в эту пробирку переносили плазму. Плазму хранили при –80 °С до анализа.

[0647] Концентрацию соединений в плазме определяли методом СВЭЖХ-МС/МС, и фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью фармакокинетического программного обеспечения Phoenix WinNolin 6.4 на основе полученных данных.

20

[0648] Ниже приведены конкретные результаты испытаний, показывающие, что соединения обладают хорошей фармакокинетической абсорбцией и имеют преимущества по параметрам ФК.

[0649] Таблица 4. Результаты определения ФК для примеров соединений *in vivo*

Соед. №	В/в доза 1 мг/кг					П/о доза 5 мг/кг			
	AUC _{0-24ч} (нг/мл·ч)	C ₀ (нг/мл)	t _{1/2} (ч)	V _{ss} (л/кг)	CL _{obs} (мл/мин/кг)	AUC _{0-24ч} (нг/мл·ч)	C _{max} (нг/мл)	t _{1/2} (ч)	F%
1	925	823	1,51	1,68	18,3	3443	1082	2,57	75,6
3	1652	2865	7,56	1,03	10,0	6455	3153	3,99	77,5
5	2705	2179	3,45	0,75	6,15	9327	3020	2,58	69,0
BAУ- 1895344	445	764	2,79	3,02	36,3	704	526	2,21	32,1

[0650] **Пример определения активности 5.** Определение равновесной растворимости соединения по настоящему изобретению в FaSSIF

[0651] В соответствии со стандартным методом определения растворимости, известным 5 специалистам в данной области и общепринятым в данной области, например использовали метод, описанный в работе (Kerns, Edward H. and Di Li (2008) *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods: from ADME to Toxicity Optimization*. San Diego: Academic Press), FaSSIF (pH 6,5) (имитирующие кишечные соки человека в состоянии голода перед едой) в качестве тест-системы, и исследовали свойство растворимости соединений по данному 10 изобретению следующим образом.

[0652] Порошок соединения отвешивали в мерную колбу, добавляли 450 мкл раствора FaSSIF с pH 6,5 до получения перенасыщенной суспензии, образцы встряхивали в течение не менее 2 минут, и мерные колбы встряхивали на вибрационном сите при 800 об/мин в течение 24 часов, а затем центрифугировали при 4000 об/мин в течение 20 минут. Сжатый 15 фильтрат добавляли в систему ВЭЖХ, и концентрации рассчитывали методом с построением стандартной кривой. Результаты приведены в таблице 5.

[0653] Состав имитирующего кишечного сока FaSSIF включает 0,056% (мас./об.) лецитина, 0,161% (мас./об.) таурохолатата натрия, 0,39% (мас./об.) фосфата калия, 0,77% (мас./об.) хлорида калия, деионизированную воду (H₂O), pH 6,5.

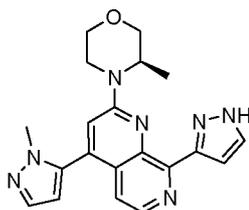
20 **[0654]** Таблица 5. Растворимость в FaSSIF соединений по настоящему изобретению

Пример	FaSSIF, pH=6,5 (мкг/мл)
--------	-------------------------

1	1140,8
3	1144,7
ВAУ-1895344	33,4

[0655] Вышеупомянутые экспериментальные результаты показали, что, по сравнению с контролем, примеры соединений по данному изобретению неожиданно продемонстрировали значительно более высокую растворимость, таким образом, обладая лучшей пригодностью для разработки лекарственных средств.

5 **[0656]** Структура контрольного соединения, использованного в вышеуказанных



экспериментах, следующая:

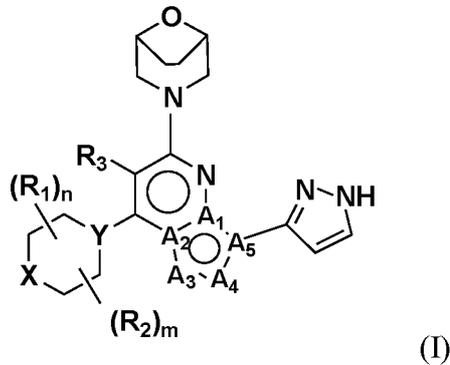
(приобретено у компании Shanghai QianYan Technology Co., Ltd., CAS № 1876467-74-1), или ее можно получать и определять ее характеристики в соответствии с методом из примера 111 в документе WO2016020320.

10 **[0657]** Специалистам в данной области будет понятно, что приведенные выше описания носят иллюстративный и пояснительный характер, и предназначены для иллюстрации изобретения и его предпочтительных вариантов осуществления. Посредством стандартных экспериментов специалист распознает очевидные модификации и вариации, которые могут быть выполнены, не отступая от сущности изобретения. Все такие модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения, предназначены для включения в нее. Таким
15 образом, предполагается, что изобретение определяется не приведенным выше описанием, а следующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

[0658] Все публикации, цитированные в данном описании, включены в него посредством ссылок.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер:



при этом

- 5 A_1 , A_2 и A_5 каждый независимо представляет собой C или N;
 A_3 и A_4 каждый независимо представляет собой CR_4 , N или NR_5 ;
X представляет собой O, $C(R_6)_2$ или NR_7 ;
Y представляет собой N или CR_8 ;
- 10 R_1 , R_2 и R_3 каждый независимо представляет собой H, -OH, оксо, галоген, CN, $-C_{1-6}$ алкил или $-O-C_{1-6}$ алкил, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или гидроксиллов; или R_1 и R_2 связаны вместе с образованием C_{1-3} алкиленового мостика;
- R_4 представляет собой H, оксо, галоген или $-C_{1-6}$ алкил, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов или гидроксиллов;
- 15 R_5 представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил, где $-C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;
- каждый R_6 независимо представляет собой H, галоген, CN, -OH, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}$ алкил, $-N(C_{1-6}$ алкил) $_2$, $-C_{1-6}$ алкил, $-O-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, $-SO_2-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO-C_{1-6}$ алкил, $-SO-C_{3-6}$ циклоалкил, $-C_{6-10}$ арил или $-C_{3-6}$ циклоалкил, где $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{6-10}$ арил или $-C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещен одним
- 20 или большим количеством галогенов, гидроксиллом, $-O-C_{1-6}$ алкилом, $-C_{1-6}$ алкилом или $-C_{1-6}$ алкилом, замещенным галогеном или гидроксиллом;
- R_7 представляет собой H, $-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкил, $-SO_2-C_{1-6}$

6 алкил, $-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, $-\text{SO}-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, где $-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов, гидроксиллом, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{C}_{1-6}$ алкилом или $-\text{C}_{1-6}$ алкилом, замещенным галогеном или гидроксиллом;

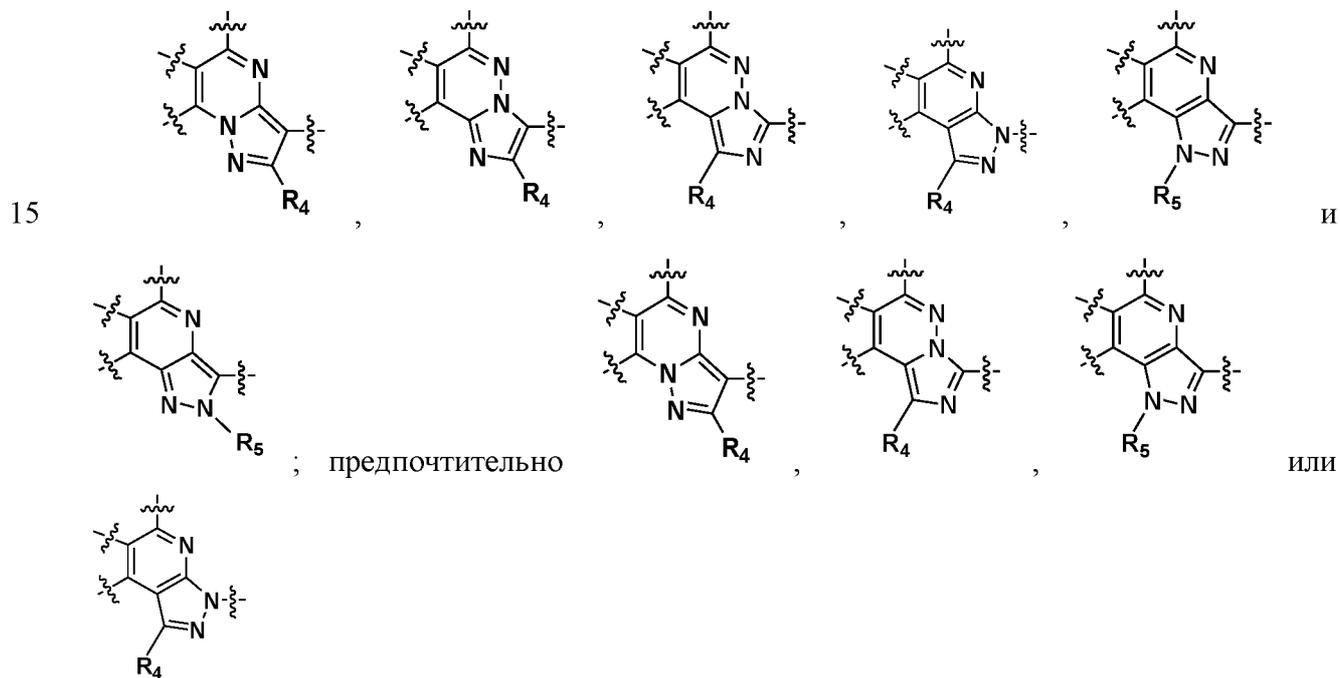
5 R_8 представляет собой H, -OH или галоген;

n и m каждый независимо представляет собой целое число от 0 до 4.

2. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по пункту 1, где по меньшей мере два из $\text{A}_1, \text{A}_2, \text{A}_3, \text{A}_4$ и A_5 представляют собой N или NR_5 , а остальные представляют собой C или CR_4 ; предпочтительно два из них представляют собой

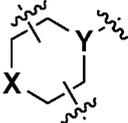
10 N или NR_5 , а остальные представляют собой C или CR_4 .

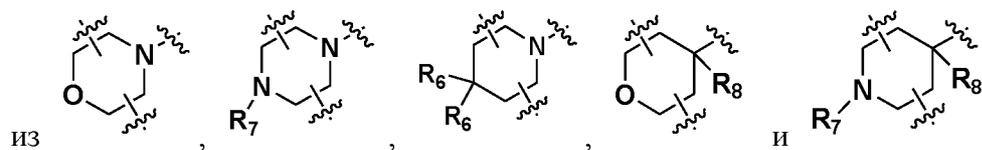
3. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по пунктам 1 или 2, где гетероарильный фрагмент, содержащий $\text{A}_1\sim\text{A}_5$ и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, имеет структуру, выбранную из следующих:



4. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–3, где R_4 представляет собой H, R_5 представляет собой H или $-\text{C}_{1-6}$ алкил.

20 5. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по

любому из пунктов 1–4, где шестичленное кольцо содержит X и Y , выбранные



6. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–4, где X выбран из -O-, -NH-, -N(C₁₋₆ алкил)-, -CH₂-, -C(галоген)₂.

5 7. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–6, где Y представляет собой N или CR₈, где R₈ представляет собой OH.

8. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–7, где

10 один из m и n равен 0, другой равен 1, R₁ или R₂ каждый независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, связанных с орто-положением Y или орто-положением X; или

15 один из m и n равен 0, другой равен 2, R₁ или R₂ каждый независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, связанных с орто-положением Y, орто-положением X или связанных с орто-положением Y и орто-положением X, соответственно; или

m и n оба равны 1, R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством галогенов, оба связаны с орто-положениями Y, или оба связаны с орто-положениями X, или связаны с орто-положением Y и орто-положением X, соответственно;

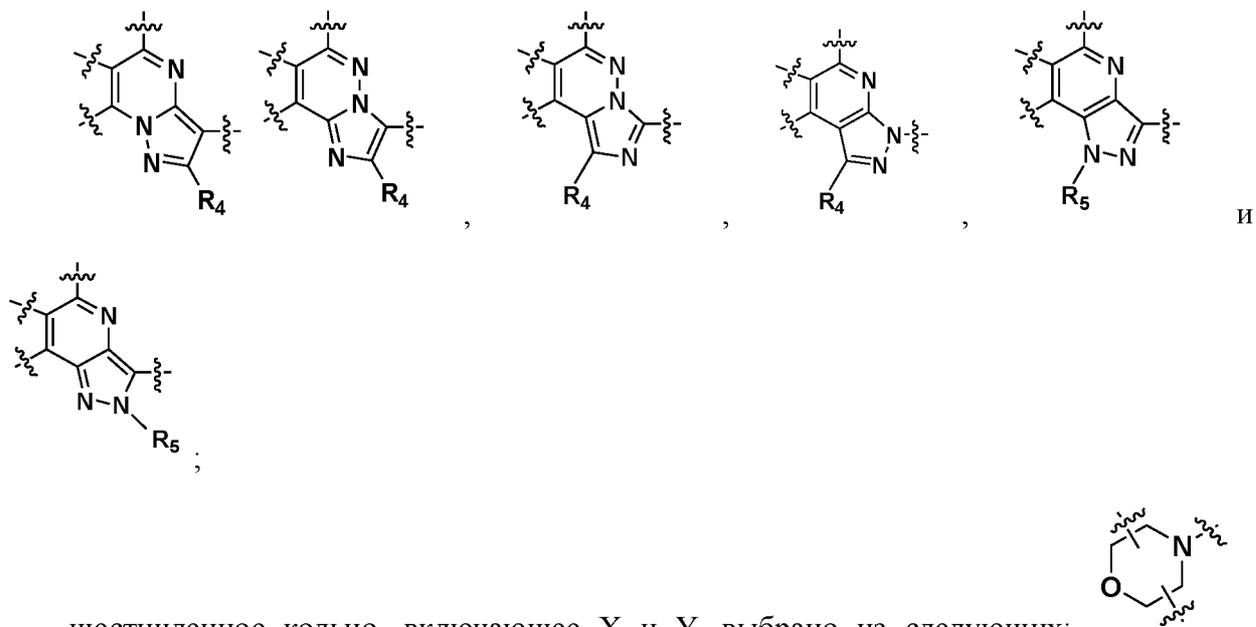
20 предпочтительно один из m и n равен 0, другой равен 1, R₁ или R₂ представляет собой C₁₋₆ алкил и связан с орто-положением Y или орто-положением X.

9. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–7, где m=1 и n=1, R₁ и R₂ связаны с орто-положениями Y, соответственно, и образуют вместе C₁₋₃ алкиленовый мостик, предпочтительно C₂ алкиленовый мостик; или R₁ и R₂ соединены с орто-положениями X, соответственно, и образуют вместе C₁₋₃ алкиленовый мостик, предпочтительно C₂ алкиленовый мостик.

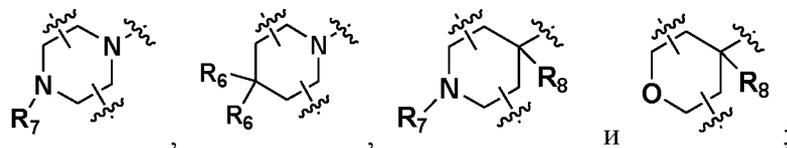
10. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 1–9, где R₃ представляет собой H.

11. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по пункту 1, где гетероарильный фрагмент, содержащий A₁~A₅ и состоящий из шестичленного

5 кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, выбран из следующих:



шестичленное кольцо, включающее X и Y, выбрано из следующих:



10 R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой H или -C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов; или R₁ и R₂ связаны с образованием C₁₋₃ алкиленового мостика;

R₃ представляет собой H или галоген;

R₄ представляет собой H;

15 R₅ представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

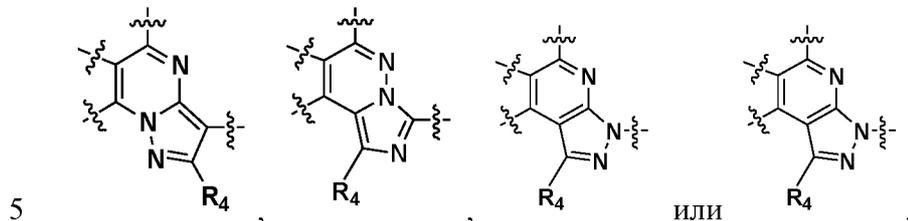
каждый R₆ независимо представляет собой H или галоген, -C₁₋₆ алкил или -O-C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;

R₇ представляет собой H или -C₁₋₆ алкил, где -C₁₋₆ алкил необязательно замещен одним или большим количеством галогенов;

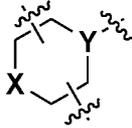
20 R₈ представляет собой H, -OH или галоген;

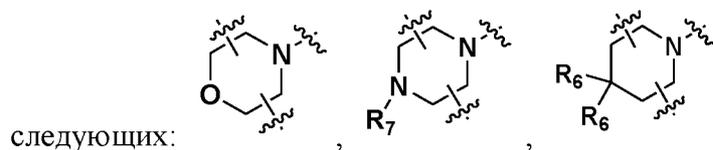
n и m каждый независимо представляет собой целое число от 0 до 2.

12. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по пункту 11, где гетероарильный фрагмент, содержащий $A_1 \sim A_5$ и состоящий из шестичленного кольца, конденсированного с пятичленным кольцом, выбран из следующих:



13. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по

пунктам 11 или 12, где шестичленное кольцо содержит X и Y , выбранные из



14. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по
10 любому из пунктов 11–13, где R_1 и R_2 каждый независимо представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил.

15. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по
любому из пунктов 11–14, где один из n и m равен 0, другой равен 1, R_1 или R_2 связан с орто-положением Y или орто-положением X на кольце; или один из n и m равен 0, другой равен
2, R_1 или R_2 одновременно связаны с орто-положением Y , орто-положением X или связаны с орто-положением Y и орто-положением X , соответственно, предпочтительно
одновременно связаны с орто-положением Y ; или n и m оба равны 1, R_1 и R_2 каждый
независимо связан с орто-положением Y или орто-положением X , предпочтительно оба
связаны с орто-положениями X ; или R_1 и R_2 одновременно связаны с орто-положениями Y
20 или орто-положениями X и связаны вместе с образованием C_{1-3} алкиленового мостика,
предпочтительно C_2 алкиленового мостика.

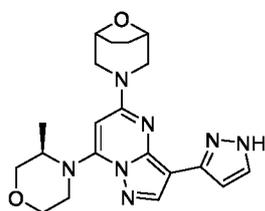
16. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по
любому из пунктов 11–15, где R_3 представляет собой H.

17. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 11–16, где R_3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно $-CH_3$.

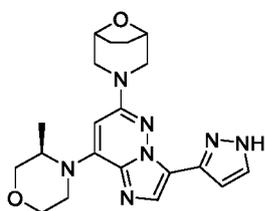
18. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 11–16, где каждый R_6 независимо представляет собой H или галоген, предпочтительно H или F.

19. Соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемая соль или изомер по любому из пунктов 11–16, где R_7 представляет собой H или $-C_{1-6}$ алкил, предпочтительно $-CH_3$.

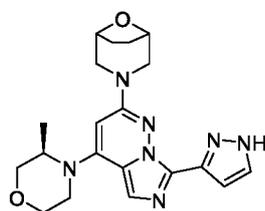
20. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль или изомер, выбранные из следующих:



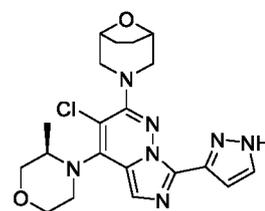
1



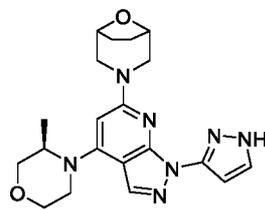
2



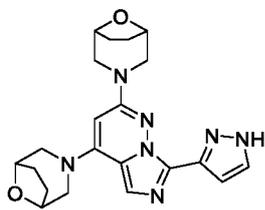
3



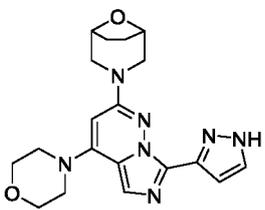
4



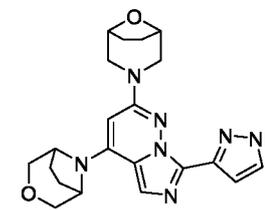
5



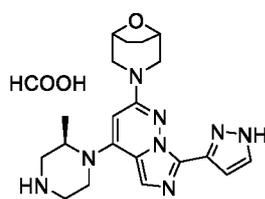
6



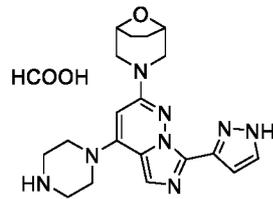
7



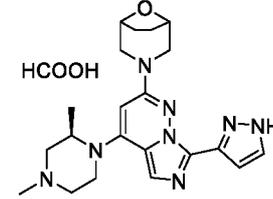
8



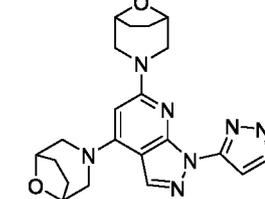
9



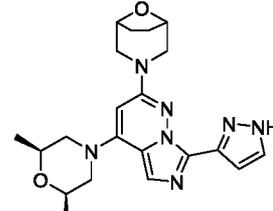
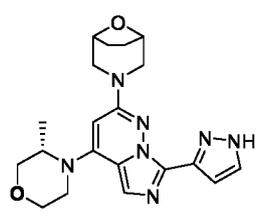
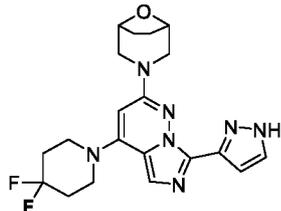
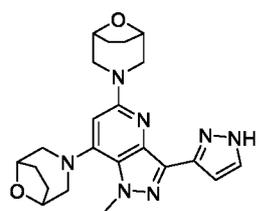
10



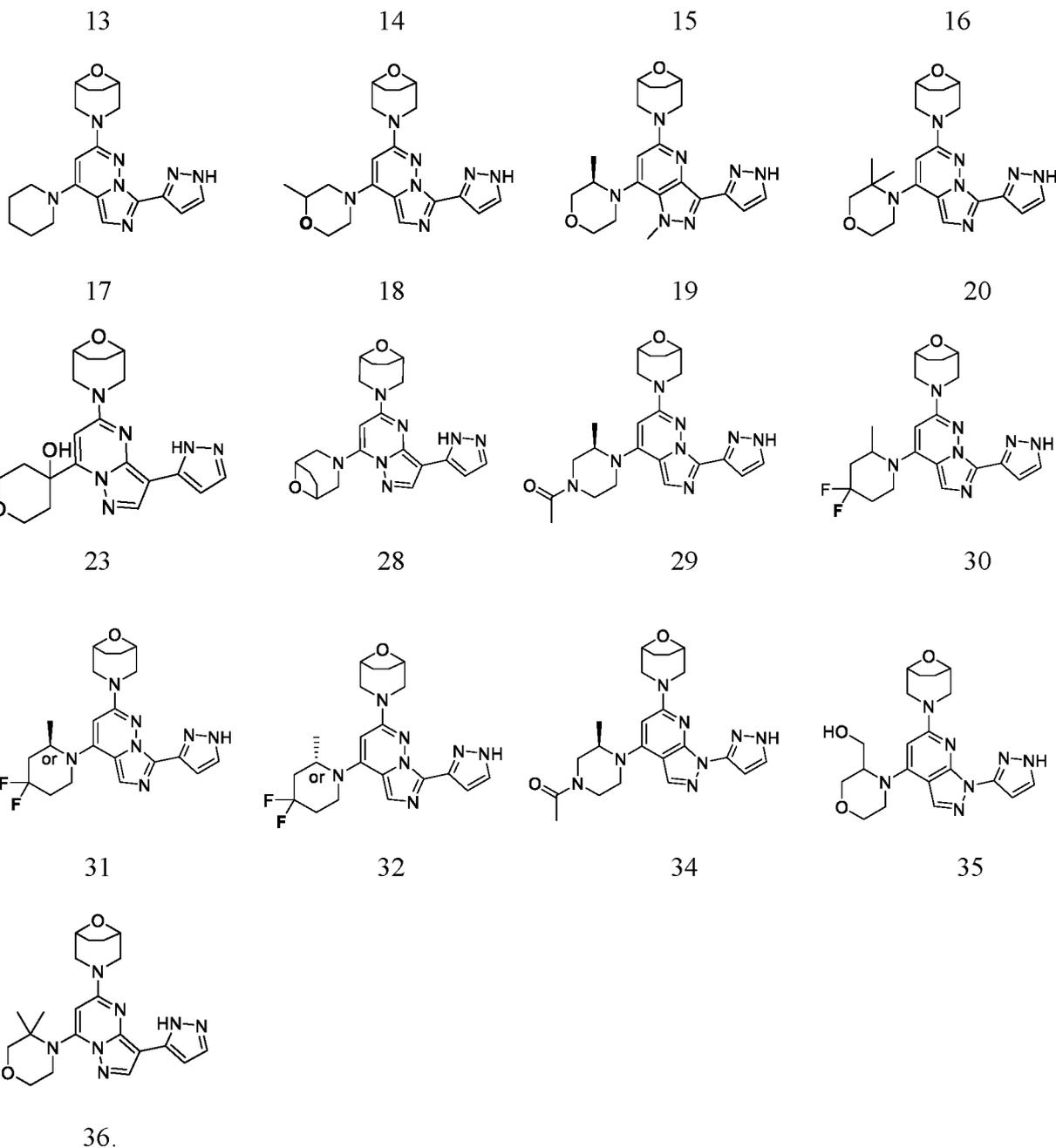
11



12



15



10 21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1–20, его фармацевтически приемлемую соль или изомер и один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

22. Фармацевтическая композиция по пункту 21, дополнительно содержащая по меньшей мере другой активный фармацевтический ингредиент.

15 23. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или изомера по любому из пунктов 1–20 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 21–22 для профилактики или лечения заболеваний, связанных с ATR-киназой.

24. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли или изомера по любому из пунктов 1–20 или фармацевтической композиции по любому из пунктов 21–22 при производстве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, связанных с ATR-киназой.

5 25. Применение по пунктам 23 или 24, при котором заболевания, связанные с ATR-киназой, выбраны из группы, состоящей из следующего: гематологические злокачественные новообразования, например лейкоз (включая хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз), множественная миелома, лимфоидные
10 злокачественные новообразования (например, лимфома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома), миелодиспластические синдромы и солидные опухоли, такие как карциномы и саркомы и их метастазы, например рак молочной железы, рак легких (немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких, плоскоклеточная карцинома, бронхиолоальвеолярная карцинома), опухоль центральной нервной системы (например,
15 глиома, дисэмбриональная диспластическая нейроэпителиальная опухоль, мультиформная глиобластома, смешанная глиома, медуллобластома, ретинобластома, нейробластома, герминогенная опухоль и тератома), рак желудочно-кишечного тракта (например, рак желудка, рак пищевода, рак печени, рак желчных протоков, колоректальный рак, карцинома тонкой кишки, рак поджелудочной железы), рак кожи, меланома, рак щитовидной железы,
20 рак костей, рак головы и шеи, рак слюнных желез, рак предстательной железы, рак яичек, рак яичников, рак шейки матки, рак матки, рак эндометрия, рак вульвы, рак мочевого пузыря, рак почек, плоскоклеточная карцинома, саркомы (например, остеосаркома, хондросаркома, лейомиосаркома, саркома мягких тканей, саркома Юинга, карцинома тканей желудка и кишечника, желудочно-кишечная стромальная опухоль, саркома Капоши) и рак в детском
25 возрасте (например, рабдомиосаркома и нейробластома).

26. Применение по пункту 25, при котором заболевания, связанные с ATR-киназой, выбраны из группы, состоящей из следующего: рак легких, рак предстательной железы, меланома, рак яичников, рак молочной железы, рак эндометрия, рак почек, рак желудка, саркома, рак головы и шеи, опухоли центральной нервной системы и их метастазы, острый
30 миелогенный лейкоз.