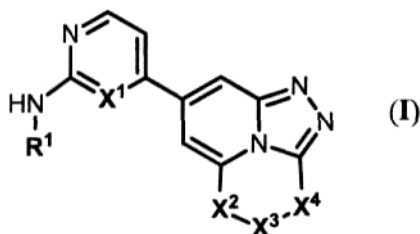




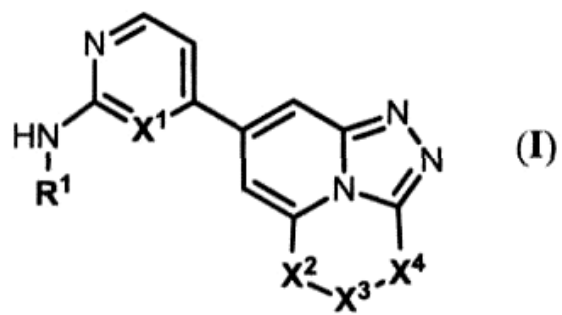
УКРАЇНА

(19) **UA**  
(51) МПК(11) **120506**(13) **C2****C07D 498/16** (2006.01)**C07D 471/16** (2006.01)**A61K 31/4353** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ  
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА  
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД****(21)** Номер заявки: **а 2016 07281****(22)** Дата подання заявки: **03.12.2014****(24)** Дата, з якої є чинними  
права на винахід: **26.12.2019****(31)** Номер попередньої  
заявки відповідно до  
Парижської конвенції: **61/912,905****(32)** Дата подання  
попередньої заявки  
відповідно до  
Парижської конвенції: **06.12.2013****(33)** Код держави-учасниці  
Парижської конвенції,  
до якої подано  
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей  
про заявку: **10.11.2016, Бюл.№ 21****(46)** Публікація відомостей  
про видачу патенту: **26.12.2019, Бюл.№ 24****(86)** Номер та дата  
подання міжнародної  
заявки, поданої  
відповідно до  
Договору РСТ **PCT/US2014/068452,  
03.12.2014****(72)** Винахідник(и):  
**Колесніков Александр (US),  
Доу Стивен (US)****(73)** Власник(и):  
**ДЖЕНЕНТЕК, ІНК.,**  
1 DNA Way, South San Francisco, California  
94080-4990, United States of America (US)**(74)** Представник:  
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.  
№367****(56)** Перелік документів, взятих до уваги  
експертизою:  
WO 2013/130976 A1 (ARRAY BIOPHARMA  
INC [US]; GENENTECH INC [US]; BLAKE  
JAMES F [US]), 06.09.2013  
US 2010/093718 A1 (BERDINI VALERIO [GB]  
ET AL), 15.04.2010  
EP 2002836 A1 (NERVIANO MEDICAL  
SCIENCES SRL [IT]), 17.12.2008**(54) ІНГІБІТОРИ СЕРИН/ТРЕОНІНКІНАЗ****(57) Реферат:**

Сполуки, що мають формулу I, де R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> і X<sup>4</sup> визначені в даній заявці, є інгібіторами кінрази ERK. Також запропоновані композиції і способи лікування гіперпроліферативних розладів.



UA 120506 C2



[0001] СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0002] Дана заявка просить пріоритет на підставі попередньої заявки на патент США № 61/912905, поданої 6 грудня 2013 р., яка включена в дану заявку по всій повноті за допомогою посилання.

5 [0003] ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

[0004] Даний винахід відноситься до сполук, що інгібують серин/треонінкінази і є підходящими для застосування в лікуванні гіперпроліферативних і неопластичних захворювань за допомогою інгібування шляхів передачі сигналу, які зазвичай є надактивними або надекспресованими в ракових тканинах.

10 Сполуки згідно із даним винаходом являють собою селективні інгібітори ERK (кінази, регульованої позаклітинними сигналами). Також даний винахід відноситься до способів лікування ракових або гіперпроліферативних захворювань за допомогою сполук згідно із даним винаходом.

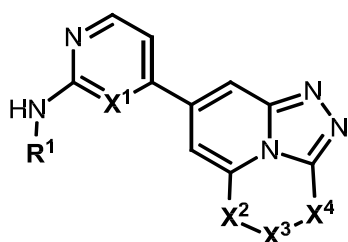
[0005] РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

15 [0006] Процеси, пов'язані з ростом, прогресуванням і метастазуванням пухлин, опосередковані сигнальними шляхами, активованими в ракових клітинах. Шлях ERK відіграє центральну роль у регуляції росту клітин ссавців, перенаправляючи позаклітинні сигнали від ліганд-зв'язаних рецепторних тирозинкіназ клітинної поверхні (RTK), таких як сімейство erbB, рецепторні тирозинкінази PDGF, FGF і VEGF. Активація RTK викликає каскад подій фосфорилування, які починаються з активації Ras. Активація Ras призводить до залучення і активації Raf, серин-треонінкінази. Потім активована Raf фосфорилує і активує MEK1/2, яка потім фосфорилує і активує ERK1/2. При активації ERK1/2 фосфорилує декілька цілей, розташованих нижче по каскаду взаємодії, які беруть участь у численній кількості клітинних подій, у тому числі змінах цитоскелету і активації транскрипції. Шлях ERK/MAPK є одним з головних шляхів проліферації клітин, і вважається, що зазначений шлях ERK/MAPK часто активується при багатьох пухлинах. 20 Гени Ras, розташовані вище по каскаду, ніж ERK1/2, що піддані мутаціям при декількох видах раку, включаючи колоректальний рак, меланому, пухлини молочної і підшлункової залоз. Висока активність Ras супроводжується підвищеною активністю ERK при багатьох пухлинах людини. Крім того, мутації BRAF, серин-треонінкінази сімейства Raf, пов'язані з підвищеною активністю кінази. Мутації BRAF були виявлені при меланомах (60 %), раку щитоподібної залози (більше 40 %) і колоректальному раку. Дані спостереження показують, що сигнальний шлях ERK1/2 є перспективним шляхом для протиракової терапії широкого спектра пухлин людини (M. Hohno and J. Pouyssegur, Prog. in Cell Cycle Res. 2003 5:219).

25 [0007] Отже, низькомолекулярні інгібітори активності ERK (тобто активності ERK1 і/або ERK2) підходять для застосування в лікуванні широкого спектра ракових захворювань, таких як, наприклад, меланома, рак підшлункової залози, рак щитоподібної залози, колоректальний рак, рак легенів, рак молочної залози і рак яєчника. Дане рішення запропоноване у даному винаході.

[0008] КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

30 [0009] Відповідно до одного аспекту даного винаходу запропонована сплука згідно з формулою I, у якій:



(I)

45 [0010]  $\text{X}^1$  являє собою N або CH;

[0011]  $\text{X}^2$  являє собою  $\text{NR}^a$ , O або S;

[0012]  $\text{X}^3$  являє собою  $(\text{CR}^4_2)_{1-3}$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^b$ ,  $\text{C}(=\text{O})$ ,  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b$  або  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$  за умови, що:

[0013] коли  $\text{X}^3$  являє собою  $\text{CH}_2\text{NR}^b$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 6,7,8,9-тетрагідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен,

50 [0014] коли  $\text{X}^3$  являє собою  $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^b$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он,

[0015] коли  $\text{X}^3$  являє собою  $\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он, і

[0016] коли  $\text{X}^3$  являє собою  $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 6H-8-окса-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он;

- [0017]  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$  або  $NR^3$  за умови, що коли  $X^4$  являє собою  $NR^3$ ,  $X^2$  являє собою  $NR^a$ , і  $X^3$  являє собою  $C(=O)$ ;
- [0018]  $R^1$  являє собою (i) 4-7-членний насичений або частково ненасичений гетероциклічний фрагмент або (ii) необов'язково заміщений 5- або 6-членний гетероарильний фрагмент;
- 5 [0019]  $R^2$  вибраний із групи, що складається з:
- [0020] (a)  $C_{1-10}$  алкілу,
- [0021] (b)  $C_{1-10}$  алкенілу,
- [0022] (c)  $C_{1-10}$  галогеналкілу,
- [0023] (d)  $C_{3-7}$  циклоалкілу або  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілу,
- 10 [0024] (e)  $C_{3-7}$  галогенциклоалкілу або  $C_{3-7}$  галогенциклоалкіл- $C_{1-6}$  алкілу,
- [0025] (f)  $C_{1-10}$  гідроксіалкілу або  $C_{1-10}$  дигідроксіалкілу,
- [0026] (g)  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкілу, [0027] (h)  $C_{1-3}$  алкілтіо- $C_{1-6}$  алкілу, [0028] (i)  $C_{1-10}$  ціаноалкілу,
- [0029] (j) фенілу, феніл- $C_{1-3}$  алкілу, фенокси або бензилокси- $C_{1-3}$  алкілу,
- [0030] (k) гетероарилу, гетероарил- $C_{1-3}$  алкілу або гетероарилокси, де зазначений
- 15 гетероарильний фрагмент вибраний із групи, що складається з піразолілу, імідазолілу, оксазолілу, ізоазолілу, тiazолілу, ізотiazолілу, піридинілу, пірид-2(1H)-ону і 1-алкілпірид-2(1H)-ону, і кожний зазначений гетероарил незалежно необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними із групи, що складається з галогену, гідроксилу, оксиду,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси, ціано,  $C_{3-6}$  циклоалкілу і  $C_{1-6}$  алкілу, причому зазначений  $C_{1-6}$  алкіл незалежно
- 20 необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з галогену, оксо, гідроксилу або  $C_{1-6}$  алкокси; і,
- [0031] (l) фенілтіо або фенілтіо- $C_{1-6}$  алкілу;
- [0032]  $R^3$  і  $R^4$  в кожному випадку незалежно являє собою водень або  $C_{1-3}$  алкіл;
- [0033]  $R^a$  і  $R^b$  незалежно являють собою водень або  $C_{1-3}$  алкіл; або
- 25 [0034] фармацевтично прийнятна сіль зазначеної сполуки;
- [0035] де будь-який фенільний фрагмент необов'язково заміщений одним або більше з галогену, ціано, гідроксилу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкокси або  $C_{1-6}$  алкілу, причому зазначений  $C_{1-6}$  алкіл незалежно необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з галогену, оксо, гідроксилу або  $C_{1-6}$  алкокси; і
- 30 [0036] де кожний циклоалкіл незалежно необов'язково заміщений 1-3 групами галогену,  $C_{1-6}$  галогеналкілу,  $C_{1-6}$  алкокси або  $C_{1-6}$  галогеналкокси.
- [0037] Даний винахід також відноситься до способу лікування гіперпроліферативного порушення шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з формулою I пацієнту, який має потребу в цьому.
- 35 Сполуку формули I можна вводити окремо або разом з щонайменше однією іншою антигіперпроліферативною або хіміотерапевтичною сполукою.
- [0038] Даний винахід також відноситься до способу інгібування активності протеїнкінази ERK в клітині, що включає вплив на клітину зі сполукою згідно з формулою I в кількості, ефективній для зменшення або усунення активності кінази ERK.
- 40 [0039] Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку згідно з формулою I і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.
- [0040] Даний винахід також відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування ракового або
- 45 гіперпроліферативного захворювання.
- [0041] Даний винахід також відноситься до сполук згідно з формулою 1, причому зазначена сполука вибрана із:
- 4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;
- 50 (R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;
- (S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;
- 3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,1,2a<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-ону;
- 55 9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;
- (S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;
- 60 (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-

1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;  
 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;  
 (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну; або  
 (S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;  
 або фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук.

[0042] Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку згідно з формулою 1, причому зазначена сполука вибрана із:

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,1,2a<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-ону;

9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;

(S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;

(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону;

4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну; або

(S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

або фармацевтично прийнятної солі зазначених сполук; і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжна речовина або розріджувач.

[0043] ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0044] Форми однини об'єкта в контексті даної заявки відносяться до одного або більше таких об'єктів; наприклад, сполука відноситься до одного або більше сполук або щонайменше однієї сполуки. Таким чином, форми однини, "один або більше" і "щонайменше один" у даній заявці можуть використовуватися взаємозамінно.


[0045] Фраза "як визначено вище в даному описі" відноситься до широкого визначення для кожної групи, наведених в Короткому описі винаходу, або широкому пункту формули винаходу. В усіх інших варіантах реалізації, наведених нижче, замісники, які можуть бути присутніми у кожному варіанті реалізації, і які не визначені однозначно, мають широке визначення, наведене в Короткому описі винаходу.

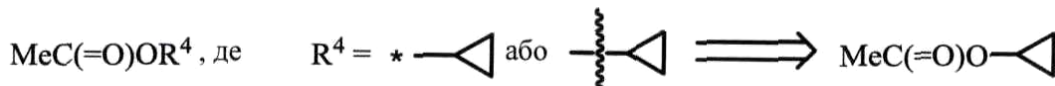
[0046] У контексті даного опису, як у перехідній фразі, так і у формулі винаходу, терміни "включають(включає)", "містять(містить)" і "що включає" ("що містить") слід інтерпретувати як такий, що має відкрите значення. Тобто терміни слід інтерпретувати синонімічно фразам "що мають щонайменше" або "що включають (що містять) щонайменше". При використанні в контексті способу термін "що включає" позначає, що спосіб включає щонайменше перераховані стадії, але може включати додаткові стадії. При використанні в контексті сполуки або композиції термін "що містить" означає, що зазначена сполука або композиція містить щонайменше перераховані частини або компоненти, але може також містити додаткові частини або компоненти.

[0047] Термін "незалежно" у контексті даної заявки використаний для позначення того, що змінна використовується в будь-якому конкретному випадку безвідносно до присутності або відсутності змінної, що має те саме або інше визначення в рамках тієї ж сполуки. Таким чином, у сполуці, у якій R зустрічається двічі і визначений як "незалежно вуглець або азот", обидва R можуть являти собою водень, обидва R можуть являти собою азот або один R може являти собою водень, а інший - азот.

[0048] Коли будь-яка змінна (наприклад, R<sup>1</sup>, R<sup>4a</sup>, Ar, X<sup>1</sup> або Het) зустрічається більше одного разу в будь-якому фрагменті або формулі, що зображують і описують сполуки, використані або заявлені в даному винаході, її визначення в кожному випадку не залежить від її визначення в

будь-якому іншому випадку. Також комбінації замісників і/або змінних припустимі, тільки якщо такі сполуки призводять до утворення стабільних сполук.

- 5 [0049] Символи "\*" наприкінці зв'язку або «  », проведена через зв'язок, відносяться до місця приєднання функціональної групи або іншого хімічного фрагмента до іншої частини молекули, частиною якої вони є. Таким чином, наприклад:



- 10 [0050] Зв'язок, зображений всередині системи кілець (на відміну від сполуки при явній вершині) позначає, що зазначений зв'язок може бути приєднаний до будь-якого з підходящих атомів кільця.

- 15 [0051] Термін "необов'язковий" або "необов'язково" в контексті даної заявки позначає, що описувана далі подія або обставина може, але необов'язково повинна мати місце, і що зазначений опис включає випадки, коли зазначена подія або обставина має місце, і випадки, коли воно не має місця. Наприклад, "необов'язково заміщені" означає, що зазначений необов'язково заміщений фрагмент може включати атом водню або замісник.

- 20 [0052] Термін "приблизно" у контексті даної заявки позначає приблизно, порядку, орієнтовно або близько. Коли термін "приблизно" використаний разом із числовим діапазоном, він змінює такий діапазон шляхом розширення його границь вище і нижче позначених числових значень. У цілому, термін "приблизно" у контексті даної заявки використаний для зміни числового значення приблизно на 20 % вище і нижче зазначеного значення.

- [0053] У контексті даної заявки передбачається, що вказівка числового діапазону значень змінної свідчить про можливість здійснення даного винаходу при значеннях змінної, рівних будь-якому зі значень із зазначеного діапазону.

- 25 Таким чином, для змінної, яка по суті дискретна, така змінна може дорівнювати будь-якому цілому значенню зазначеного числового діапазону, включаючи його крайні значення. Подібним чином, для змінної, яка по суті безперервна, така змінна може дорівнювати будь-якому фактичному значенню зазначеного числового діапазону, включаючи його крайні значення. В якості прикладу, змінна, яка описана як така, що має значення від 0 до 2, може дорівнювати 0, 1 або 2 у випадку змінних, що є по суті дискретними, і може дорівнювати 0,0, 0,1, 0,01, 0,001, або 30 будь-якому іншому фактичному значенню у випадку змінних, що є по суті безперервними.

- [0054] Сполуки формули I проявляють таутомерію. Таутомерні сполуки можуть існувати у вигляді двох або більше взаємоперетворюваних форм. Прототропні таутомери утворюються в результаті міграції ковалентно-зв'язаного атома водню між двома атомами. У цілому таутомери існують в рівновазі, і спроби виділити окремий таутомер зазвичай призводять до одержання суміші, хімічні і фізичні властивості якої відповідають суміші сполук. Положення рівноваги залежать від хімічних властивостей всередині молекули. Наприклад, у багатьох аліфатичних альдегідів і кетонів, таких як ацетальдегід, переважає кето-форма, у той час як у фенолів переважає енольна форма. Типові прототропні таутомери включають кето/енольні ( $-\text{C(=O)-CH}_2-$  ↔  $-\text{CH=C(OH)-}$ ), амідо/імідокислотні ( $-\text{C(=O)-NH-}$  ↔  $-(\text{OH})=\text{N-}$ ) і амідинові ( $-\text{C(=NR)-NH-}$  ↔  $\text{NHR}=\text{N-}$ ) таутомери. Останні дві форми особливо типові для гетероарильних і гетероциклічних кілець, і в даному винаході охоплені всі таутомерні форми сполук.

- 40  $-\text{C(=O)-CH}_2-$  ↔  $-\text{CH=C(OH)-}$ , амідо/імідокислотні ( $-\text{C(=O)-NH-}$  ↔  $-(\text{OH})=\text{N-}$ ) і амідинові ( $-\text{C(=NR)-NH-}$  ↔  $\text{NHR}=\text{N-}$ ) таутомери. Останні дві форми особливо типові для гетероарильних і гетероциклічних кілець, і в даному винаході охоплені всі таутомерні форми сполук.

- 45 [0055] Сполуки формули I можуть містити кислотний або основний центр і утворюють підходящі солі з кислот або основ, які є нетоксичними і мають подібну протівірусну активність. Приклади солей неорганічних кислот включають гідрохлорид, гідробромід, йодгідрат, хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, нітрат, фосфат, кислий фосфат. Приклади солей органічних кислот включають ацетат, фумарат, памоат, аспартат, безилат, карбонат, бікарбонат, камсілат, D і L-лактат, D і L-тарtrat, езилат, мезилат, малонат, оротат, глюцептат, метилсульфат, стеарат, глюкуронат, 2-напілат, тозилат, пібензат, нікотинат, ізетіонат, малат, малеат, цитрат, глюконат, сукцинат, сахарат, бензоат, езилат і памоат. Для огляду підходящих солей див. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977 66:1-19 і G. S. Paulekuhn et al. J. Med. Chem. 2007 50:6665.
- 50







реалізації  $R^2$  являє собою заміщений гетероарилметил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси, і  $R^3$  являє собою водень.

5 [0072] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука згідно з формулою I, в якій  $X^2$  являє собою O,  $X^3$  являє собою  $CH_2$  і  $R^1$  являє собою необов'язково заміщений піразоліл. В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений феніл- $C_{1-3}$  алкіл, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений бензил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою заміщений гетероарилметил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси, і  $R^3$  являє собою водень.

10 [0073] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука згідно з формулою I, в якій  $X^2$  являє собою O,  $X^3$  являє собою  $CH_2$  і  $R^1$  являє собою 1-метил-1H-піразол-5-іл). В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений феніл- $C_{1-3}$  алкіл, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений бензил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою бензил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою заміщений гетероарилметил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси, і  $R^3$  являє собою водень.

20 [0074] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука згідно з формулою I, в якій  $X^2$  являє собою O,  $X^3$  являє собою  $(CH_2)_2$  і  $R^1$  являє собою 1-метил-1H-піразол-5-іл). В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений феніл- $C_{1-3}$  алкіл, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений бензил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою бензил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою заміщений гетероарилметил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений (1H-піразол-1-іл)метил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  (4-трифторметил-1H-піразол-1-іл)метил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)метил, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси, і  $R^3$  являє собою водень. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси, і  $R^3$  являє собою водень.

30 [0075] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука за п. 1, вибрана зі сполук I-1 – I-109 з Таблиці 1.

[0076] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання у пацієнта, що має в цьому потребу, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище.

45 [0077] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука за будь-яким з пп. 1-29, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, для застосування в якості лікарського засобу.

[0078] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука за будь-яким з пп. 1-29, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, для застосування в терапії.

50 [0079] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція для застосування в лікуванні гіперпроліферативного захворювання, що містить сполуку згідно з формулою I, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.

55 [0080] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб інгібування активності протеїнкінази ERK в клітині, що включає вплив на клітину сполукою згідно з формулою, в якій  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.

60 [0081] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб інгібування активності протеїнкінази ERK у пацієнта, що має в цьому потребу, що включає введення

зазначеному пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.

5 [0082] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання у пацієнта, що має в цьому потребу, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.

10 [0083] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання, вибраного із групи, що складається з аденоми, раку сечового міхура, раку мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, епідермальної карциноми, фолікулярної карциноми, раку сечостатевої системи, гліобластоми, хвороби Ходжкіна, раку органів голови і шиї, гепатоми, кератоакантоми, раку нирки, великоклітинної карциноми, лейкемією, аденокарциноми легенів, раку легенів, захворювань  
15 лімфатичної системи, меланоми і немеланоцитарного раку шкіри, мієлодиспластичного синдрому, нейробластоми, неходжкінської лімфоми, раку яєчника, папілярної карциноми, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку прямої кишки, саркоми, дрібноклітинного раку, раку яєчка, тетракарцином, раку щитовидної залози і недиференційованої карциноми, у пацієнта, що має в цьому потребу, що включає введення зазначеному пацієнту сполуки згідно з  
20 формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія, допоміжної речовини або розріджувача.

[0084] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання, вибраного із групи, що складається з меланоми, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози колоректального раку, раку  
25 легенів, раку молочної залози і раку яєчника у пацієнта, що має в цьому потребу, що включає введення пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія, допоміжної речовини або розріджувача.

[0085] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання, вибраного із групи, що складається з гострого мієлобластного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, множинної мієломи і мієлоїдного лейкозу у пацієнта, що має в цьому потребу, що  
30 включає введення пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія, допоміжної речовини або розріджувача.

[0086] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано спосіб лікування або полегшення важкості гіперпроліферативного захворювання у пацієнта, що має в цьому потребу, що  
35 включає спільне введення пацієнту сполуки згідно з формулою I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, і щонайменше одного іншого застосовного хіміотерапевтичного агента.

[0087] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, для отримання лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання.

[0088] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить сполука за будь-яким з пп. 1-29, формули I, в якій  $R^1, R^2, R^3, R^4, X^1, X^2, X^3, X^4, R^a$  і  $R^b$  такі, як визначені вище, для застосування в лікуванні гіперпроліферативного захворювання.

[0089] В іншому варіанті реалізації  $R^1$  вибраний з необов'язково заміщеного гетероарилу або гетероарил- $C_{1-6}$  алкілу, причому зазначений гетероарил вибраний із групи, що складається з ізоксазолу, піридинілу, піридону, піримідинілу, піразинілу, піразолу, тіазолілу, триазолілу, N- $C_{1-6}$  алкілпіразолілу і N- $C_{1-6}$  алкілтриазолілу або гетероциклілу, де зазначений гетероцикліл  
45 вибраний із групи, що складається з тетрагідропіранілу, тетрагідрофуранілу, оксетанілу, піперидинілу, піролідинілу, морфолінілу і N- $C_{1-6}$  алкілпіперидинілу. В одному окремому варіанті реалізації  $R^1$  вибраний з 1-метил-1H-піразол-4-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 2-етил-2H-піразол-3-ілу, 2-метил-2H-піразол-3-ілу, 2-ізопропіл-2H-піразол-3-ілу, 1-метил-1H-піразол-5-ілу, 1-етил-1H-піразол-5-ілу, 4-метилтіазол-2-ілу, 1-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-ілу, 2-метил-2H-[1,2,3]-  
50 триазол-4-ілу, 1-метил-1H-[1,2,4]-триазол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-піразол-4-ілу, 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілу, 1-метил-1H-тетразол-5-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу, 5-метил-1,3,4-тіадизол-2-ілу, оксетан-3-ілу, 3-метилоксетан-3-іл, тетрагідропіран-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-4-ілу, тетрагідропіран-3-ілу, 2-метилтетрагідропіран-4-ілу, 2,2-диметилтетрагідропіран-4-ілу, 2-гідроксиметилтетрагідропіран-4-ілу, 3-фтортетрагідропіран-4-ілу і тетрагідрофуран-3-іл. В іншому  
60

окремому варіанті реалізації  $R^1$  вибраний з оксетан-3-ілу, тетрагідропіран-4-ілу, 1-метил-1Н-піразол-5-ілу, 1-метил-1Н-піразол-4-ілу, 2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ілу і 1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ілу. В ще одному окремому варіанті реалізації  $R^1$  вибраний з 1-метил-1Н-піразол-5-ілу і 1-метил-1Н-піразол-4-ілу.

- 5 [0090] В іншому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (а)  $C_{1-10}$  алкіл, наприклад, вибраний з метилу, етилу, 2-метилбутилу, 2,3-диметилбутилу, 2,2-диметилбутилу, 2-етилбутилу, 3-метилпентилу, 2-метилпентилу, ізопентилу, неопентилу, ізобутилу, 3,3-диметилбутилу, бутилу, пропілу, трифторметилу, 4-метилпентилу, 3-метилбутан-2-ілу; (b)  $C_{1-10}$  алкеніл; (c)  $C_{1-10}$  галогеналкіл, наприклад, 2-фторбутил, 4,4,4-трифтор-2-метилбутил, 3,3,3-трифтор-2-метилпропіл, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл, 2-фтор-2-метилпропіл, 3,3,3-трифтор-2-
- 10 (трифторметил)пропіл, 1,1-дифторпропіл, 3-фтор-3-метилбутил, 2,2-дифторпропіл, 2-(трифторметил)бутил, 3-фтор-2-(фторметил)пропіл; (d)  $C_{3-7}$  циклоалкіл або  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-6}$  алкіл, наприклад, циклопропіл, циклогексил, циклогексиметил, (1-(1-(трифторметил)циклопропіл)метил, (1-ізопропілциклопропіл)метил, (1-етилциклопропіл)метил,
- 15 (циклопентилметил, циклогексилметил, (1-(трифторметил)циклобутил)метил, циклопропілметил, циклобутилметил і циклогексилетил; (e)  $C_{3-7}$  галогенциклоалкіл або  $C_{3-7}$  галогенциклоалкіл- $C_{1-6}$  алкіл, наприклад, (2,2-дифторциклопропіл)метил, (3,3-дифторциклобутил)метил, (4,4-дифторциклогексил)метил; (f)  $C_{1-10}$  гідроксіалкіл або  $C_{1-10}$  дигідроксіалкіл, наприклад, 1-гідрокси-3-метилбутил, 1-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідрокси-2-
- 20 метилпропіл, 2-гідроксіетил, 1-гідрокси-2-метилбутил, 2-гідрокси-3-метилбутил, 2-гідроксибутил, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 1-гідрокси-2-метилпропіл, 1-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідрокси-2-метилпропіл, 2-гідроксіетил, 1-гідрокси-2-метилбутил, 2-гідрокси-3-метилбутил, 2-гідроксибутил і 1-гідроксибутил; (g)  $C_{1-3}$  алкокси- $C_{1-6}$  алкіл, наприклад, 2-метокси-3-метилбутил, 2-етоксибутил, 3-метокси-2-метилпропіл, 3,3,3-трифтор-2-метоксипропіл, 2-етоксіетил, трет-бутоксиметил, ізопропоксиметил, 2-метоксіетил, ізобутоксиметил, метоксиметил, 1-метокси-2-
- 25 метилпропіл, 2-метоксибутил, 2-метоксипропіл, 3-гідрокси-2-метилпропіл, 2-метокси-2-метилпропіл, 2-(2-фторетокси)пропіл, 2-(циклопропілметокси)пропіл, бензилоксиметил; (h)  $C_{1-3}$  алкілтіо- $C_{1-6}$  алкіл, наприклад, 1, 2-(метилтіо)бутил, 2-(метилтіо)етил, 2-(метилтіо)пропіл, (ізопропілтіо)метил, (трет-бутилтіо)метил і (ізобутилтіо)метил; (i)  $C_{1-10}$  ціаноалкіл, наприклад, 2-
- 30 ціано-2-метилпропіл і 2-бутаннітріл (j) феніл, феніл- $C_{1-3}$  алкіл, фенокси або бензилокси- $C_{1-3}$  алкіл, наприклад, 4-хлорфеніл, 3-хлорфеніл, 2-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 3-фторфеніл, 2-хлорфеніл, 4-метоксифеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл; 4-хлор-3-фторфеніл, бензил, 2-фторбензил, 2-хлорбензил, 2-метоксибензил, 2-(трифторметил)бензил, 2-метилбензил, 3-бромбензил, 3-хлорбензил, 3-фторбензил, 3-циклопропілбензил, 3-циклобутилбензил, 3-
- 35 (трифторметил)бензил, 3-метоксибензил, 3-(дифторметокси)бензил, 3-(трифторметокси)бензил, 3-ціанобензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-метоксибензил, 4-(дифторметокси)бензил, 4-(метилтіо)бензил, 4-метилбензил, 4-(трифторметокси)бензил, 4-етоксибензил, 2,3-дифторбензил, 2,3-дихлорбензил, 2-фтор-4-
- 40 метоксибензил, 2-хлор-4-фторбензил, 2,4-дихлорбензил, 2,4-дифторбензил, 2-фтор-4-(трифторметил)бензил, 2,5-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 3-фтор-4-метоксибензил, 3-фтор-4-(трифторметокси)бензил, 3,4-дифторбензил, 3-хлор-4-фторбензил, 3-хлор-4-метоксибензил, 3-хлор-5-фторбензил, 3-фтор-5-(трифторметил)бензил, 3,5-
- 45 дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, 4-(дифторметокси)-2-фторбензил, 4-хлор-3-фторбензил, 4-фтор-3-метоксибензил, 2,3-дифтор-4-метоксибензил, 2,3,4-трифторбензил, 2,4,5-трифторбензил, 3,5-дифтор-4-метоксибензил, 4-етокси-2,3-
- дифторбензил, фенетил, 3-хлорфенетил, 4-хлорфенетил, 1-(4-хлорфеніл)етил, 1-метокси-2-фенілетил, 1-(4-хлорфеніл)-2-метилпропіл, 1-фенілетил, 2-(4-хлорфеніл)пропан-2-іл, (4-хлорфеніл)дифторметил, 1-метокси-1-фенілетил, дифтор(3-фтор-4-метоксифеніл)метил, 3-
- 50 фтор-4-метоксифенетил, 2-хлорфенетил, 2-(4-фторфеніл)-2-метилпропіл, 2-(4-метоксифеніл)-2-метилпропіл, 2-метокси-2-(4-метоксифеніл)етил, 3,3,3-трифтор-2-(4-метоксифеніл)пропіл, 3,3,3-трифтор-2-(4-фторфеніл)пропіл, 2-(4-хлорфеніл)-2-метоксіетил, 2-(4-хлорфеніл)-2-
- гідроксіетил, 3,3,3-трифтор-2-(4-метоксифеніл)пропіл, 2-гідрокси-2-(4-метоксифеніл)етил, фенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси і 3-метилфенокси; (k) гетероарил, гетероарил- $C_{1-3}$  алкіл або гетероарилокси 1Н-піразол-1-іл 1Н-
- 55 піразол-3-іл, 1Н-піразол-4-іл, 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1Н-піразол-3-іл, наприклад, 1-метил-1Н-піразол-3-іл, 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1Н-піразол-4-іл, наприклад, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл, ізотіазол-3-іл, ізотіазол-4-іл, ізотіазол-5-іл, оксазол-2-іл, оксазол-4-іл, оксазол-5-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-4-іл, ізоксазол-5-іл, (тіазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (тіазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (тіазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-3-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-3-іл)-
- 60 алкіл, (оксазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-3-іл)-

- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл 1H-імідазол-2-іл, (1H-імідазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, 1H-імідазол-5-іл, 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-5-іл і (1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-5-у)- $C_{1-3}$  алкіл; тіофен-2-ілметил, тіазол-2-ілметил, (1-метилпіразол-3-іл)метил, (1-метилпіразол-4-іл)метил, (1-метилімідазол-2-іл)метил, (1-циклопропіл-3,5-диметилпіразол-4-іл)метил, (1,3-диметилпіразол-5-іл)метил, (3-циклопропілпіразол-1-іл)метил, (4-метилтіазол-2-іл)метил, (5-метилтіазол-2-іл)метил, (5-хлортіофен-2-іл)метил, (5-циклопропілтіофен-2-іл)метил, (5-ціанотіофен-2-іл)метил, 2-(1,2,4-триазол-5-іл)етил, 2-(4-(трифторметил)піразол-1-іл)етил, піридиніл, такий як піридин-2-іл, піридин-3-іл, піридин-4-іл, 1-(піридин-2(1H)-он), (1-метил-2-оксо-1,2-дигідропіридин-4-іл)метил, піридин-4-ілметил, 5-хлорпіридин-2-іл)метил, (2-метоксипіридин-3-іл)метил, (6-метоксипіридин-3-іл)метил, (6-метоксипіридин-2-іл)метил або 5-(піридин-2(1H)-он), (5-фтор-3-піридил)окси (5-хлор-3-піридиніл)окси; і (I) фенілтіо або фенілтіо- $C_{1-6}$  алкіл.
- [0091] В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою бензил, 2-фторбензил, 2-хлорбензил, 2-метоксибензил, 2-(трифторметил)бензил, 2-метилбензил, 3-бромбензил, 3-хлорбензил, 3-фторбензил, 3-циклопропілбензил, 3-(трифторметил)бензил, 3-метоксибензил, 3-(дифторметокси)бензил, 3-(трифторметокси)бензил, 3-ціанобензил, 4-хлорбензил, 4-фторбензил, 4-(трифторметил)бензил, 4-метоксибензил, 4-(дифторметокси)бензил, 4-(метилтіо)бензил, 4-метилбензил, 4-(трифторметокси)бензил, 4-етоксибензил, 2,3-дифторбензил, 2,3-дихлорбензил, 2-фтор-4-метоксибензил, 2-хлор-4-фторбензил, 2,4-дихлорбензил, 2,4-дифторбензил, 2-фтор-4-(трифторметил)бензил, 2,5-дифторбензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2,6-дифторбензил, 3-фтор-4-метоксибензил, 3-фтор-4-(трифторметокси)бензил, 3,4-дифторбензил, 3-хлор-4-фторбензил, 3-хлор-4-метоксибензил, 3-хлор-5-фторбензил, 3-фтор-5-(трифторметил)бензил, 3,5-дифторбензил, 3,5-дифторбензил, 4-хлор-2-фторбензил, 4-(дифторметокси)-2-фторбензил, 4-хлор-3-фторбензил, 4-фтор-3-метоксибензил, 2,3-дифтор-4-метоксибензил, 2,3,4-трифторбензил, 2,4,5-трифторбензил, 3,5-дифтор-4-метоксибензил, 4-етокси-2,3-дифторбензил. В іншому окремому варіанті реалізації один або обидва атома водню в бензиловій метиленовій групі заміщені дейтерієм.
- [0092] В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою бензил, 3-фтор-4-хлорфеніл, 4-фторбензил, 4-метоксибензил, 3-фтор-4-метоксибензил, 4-хлор-3-фторфеніл, 3,4-дифторбензил, 2-фтор-4-метоксибензил, 2-хлорбензил.
- [0093] В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-піразол-3-іл, наприклад, 1-метил-1H-піразол-3-іл, 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-піразол-4-іл, наприклад, 1-метил-1H-піразол-4-іл, (тіазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (тіазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (тіазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-3-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізотіазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (оксазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-3-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-4-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (ізоксазол-5-іл)- $C_{1-3}$  алкіл (1H-імідазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, (1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-2-іл)- $C_{1-3}$  алкіл, 1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-5-іл, і (1-( $C_{1-3}$  алкіл)-1H-імідазол-5-у)- $C_{1-3}$  алкіл, тіофен-2-ілметил, тіазол-2-ілметил, (1-метилпіразол-3-іл)метил, (1-метилімідазол-2-іл)метил, (1-циклопропіл-3,5-диметилпіразол-4-іл)метил, (1,3-диметилпіразол-5-іл)метил, (3-циклопропілпіразол-1-іл)метил, (4-метилтіазол-2-іл)метил, (5-метилтіазол-2-іл)метил, (5-хлортіофен-2-іл)метил, (5-ціанотіофен-2-іл)метил, 2-(1,2,4-триазол-5-іл)етил, 2-(4-(трифторметил)піразол-1-іл)етил, (3-метилізоксазол-5-іл)метил, (ізоксазол-5-іл)метил, (ізоксазол-4-іл)метил, (ізоксазол-3-іл)метил, (оксазол-2-іл)метил, (оксазол-4-іл)метил, (оксазол-5-іл)метил.
- [0094] В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил, (4-трифторметил-1H-піразол-1-іл)метил, (4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)метил, (4-метилтіазол-2-іл)метил, (3-метилізоксазол-5-іл)метил і (1-метил-1H-піразол-5-іл)метил.
- [0095] В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою фенокси, 2-фторфенокси, 3-фторфенокси, 4-фторфенокси, 3,4-дифторфенокси і 3-метилфенокси, (5-хлор-3-піридил)окси, (5-фтор-3-піридил)окси, (1-метилпіразол-4-іл)окси.
- [0096] В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил, (4-трифторметил-1H-піразол-1-іл)метил, (4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)метил.
- [0097] В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 2-бутаннітрил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, 2-метилбутилциклопропілметил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторпропіл.
- [0098] В одному варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука формули Ia







іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-метилтіазол-2-іл)метил.

В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою фенокси. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 2-хлорфенокси. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 4-фторфенокси.

5 [00110] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонована сполука формули Ib, в якій  $X^1$  являє собою C, і  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений бензил. В одному окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою бензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 4-хлорбензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 2-хлорбензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 4-фторбензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 3,4-дифторбензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 3-фтор-4-хлорбензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 3-фтор-3-метоксибензил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-трифторметил-1H-піразол-1-іл)метил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою (3-метилізоксазол-5-іл)метил. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою фенокси. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 2-хлорфенокси. В іншому окремому варіанті реалізації  $R^2$  являє собою 4-фторфенокси.

20 [00111] Термін "алкіл" в контексті даної заявки сам по собі або в комбінації з іншими групами позначає насичений моновалентний вуглеводневий залишок з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю. Термін "нижчий алкіл" позначає вуглеводневий залишок з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. " $C_{1-6}$  алкіл" в контексті даної заявки відноситься до алкілу, що складається з 1-6 атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають, без обмеження, метил, етил, пропіл, ізо-пропіл, н-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, неопентил, гексил і октил.

25 [00112] Термін "алкеніл" в контексті даної заявки позначає незаміщений радикал з вуглеводневим ланцюгом, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю, що має один або два олефінові подвійні зв'язки. " $C_{2-10}$  алкеніл" в контексті даної заявки відноситься до алкенілу, що складається з 2-10 атомів вуглецю. Прикладами є вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл) або 2-бутеніл (кротил).

30 [00113] Термін "циклоалкіл" позначає моновалентну насичену моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу, що складається з 3-10 атомів вуглецю в кільці. Конденсовані циклоалкільні групи можуть мати один (тобто спіроциклічні), два (тобто біциклічні) або більше (тобто поліциклічні) спільних атомів вуглецю.

35 Деякі циклоалкільні групи є моноциклічними. " $C_{3-7}$  циклоалкіл" в контексті даної заявки відноситься до циклоалкілу, що складається з 3-7 атомів вуглецю в карбоциклічному кільці. Прикладами моноциклічного циклоалкілу є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Прикладами біциклічного циклоалкілу є біцикло[2.2.1]гептаніл або біцикло[2.2.2]октаніл.

40 [00114] Термін "циклоалкілалкіл" в контексті даної заявки відноситься до радикалу  $R'R''$ , де  $R'$  являє собою циклоалкільний радикал, і  $R''$  являє собою алкіленовий радикал, як визначено в даній заявці, виходячи з припущення, що місцем приєднання циклоалкілалкільного фрагмента є алкіленовий радикал.

45 Приклади циклоалкілалкільних радикалів включають, без обмеження, циклопропілметил, циклогексилметил, циклопентилетил.  $C_{3-7}$  циклоалкіл- $C_{1-3}$  алкіл відноситься до радикалу  $R'R''$ , в якому  $R'$  являє собою  $C_{3-7}$  циклоалкіл і  $R''$  являє собою  $C_{1-3}$  алкілен, як визначено в даній заявці.

50 [00115] Термін "алкілен" в контексті даної заявки позначає бівалентний насичений вуглеводневий радикал з нерозгалуженим ланцюгом, що складається з 1-10 атомів вуглецю (наприклад,  $(CH_2)_n$ ) або насичений бівалентний вуглеводневий радикал з розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-10 атомів вуглецю (наприклад,  $-CHMe-$  або  $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ), якщо не зазначене інше.

55 " $C_{0-4}$  алкілен" відноситься до насиченого бівалентного вуглеводневого радикалу з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що містить 1-4 атоми вуглецю або, у випадку  $C_0$ , алкіленовий радикал пропущений. " $(CH_2)_{0-4}$ " відноситься до насиченого бівалентного вуглеводневого радикалу з нерозгалуженим ланцюгом, що містить 0-4 атоми вуглецю або, у випадку  $C_0$ , алкіленовий радикал пропущений. Крім випадку метилену, відкриті валентності алкіленової групи не приєднані до одного і того самого атому. Приклади алкіленових радикалів включають, без обмеження, метилен, етилен, пропілен, 2-метилпропілен, 1,1-диметилетилен, бутилен, 2-етилбутилен.

60 [00116] Термін "галогеналкіл" в контексті даної заявки позначає алкільну групу, визначену вище,



в якій щонайменше один атом водню заміщений галогеном.

Прикладами є 1-фторметил, 1-хлорметил, 1-бромметил, 1-йодметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, 1-фторетил, 1-хлоретил, 2- фторетил, 2-хлоретил, 2-брометил, 2,2-дихлоретил, 3-бромпропіл або 2,2,2- трифторетил.

5 [00117] Термін "алкокси" в контексті даної заявки означає -О-алкільну групу, в якій алкіл такий, як визначено вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропілокси, ізо-пропілокси, н-бутилокси, ізо-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси, гексилокси, включаючи їх ізомери. "Нижчий алкокси" в контексті даної заявки позначає алкокси-групу, де "нижчий алкіл" такий, як визначено раніше. "C<sub>1-10</sub> алкокси" в контексті даної заявки відноситься до -О-алкілу, де алкіл являє собою C<sub>1-10</sub>.

10 [00118] Термін "галогеналкокси" в контексті даної заявки відноситься до -OR- групи, де R являє собою галогеналкіл, визначений в даній заявці. Термін "галогеналкілтіо" в контексті даної заявки відноситься до -SR-групи, де R являє собою галогеналкіл, визначений в даній заявці.

[00119] Терміни "гідроксіалкіл" і "алкоксіалкіл" в контексті даної заявки позначають алкільний радикал, визначений в даній заявці, в якій 1-3 атоми водню на різних атомах вуглецю заміщено(і) гідрокси- або алкокси-групою відповідно. C<sub>1-3</sub> алкокси-C<sub>1-6</sub> алкільний фрагмент відноситься до C<sub>1-6</sub> алкільного замісника, в якому 1-3 атоми водню заміщені C<sub>1-3</sub> алкокси, і місцем приєднання алкокси є атом кисню.

[00120] Термін "алкілтіо" або "алкілсульфаніл" позначає -S-алкільну групу, в якій алкіл визначений вище, таку як метилтіо, етилтіо, н-пропілтіо, ізо- пропілтіо, н-бутилтіо, гексилтіо, включаючи їх ізомери. "Нижчий алкілтіо" або "нижчий тіоалкіл" в контексті даної заявки позначає алкілтіо-групу, де "нижчий алкіл" такий, як визначено раніше. "C<sub>1-10</sub> алкілтіо" в контексті даної заявки відноситься до -S-алкілу, де алкіл являє собою C<sub>1-10</sub>. "Арилтіо" позначає -S- арилну групу, де арил такий, як визначено в даній заявці. "Фенілтіо" являє собою "арилтіо" - фрагмент, де арил являє собою феніл. Термін "алкілтіоалкіл" або "фенілтіоалкіл" в контексті даної заявки позначає радикал R'R", де R' являє собою алкілтіо- або фенілтіо-радикал відповідно, і R" являє собою алкілен, визначений в даній заявці, і місцем приєднання алкілтіоалкільного радикала є алкіленовий радикал. C<sub>1-3</sub> алкітіо-C<sub>1-6</sub> алкіл позначає групу, де алкільна частина складається з 1-6 атомів вуглецю, і алкітіо-група складається з 1-3 атомів вуглецю.

[00121] Термін "ціаноалкіл" відноситься до алкільної групи, визначений в даній заявці, де один або більше атомів водню заміщені ціаногрупою.

[00122] Термін "галоген" в контексті даної заявки означає фтор, хлор, бром або йод. Терміни "галоген" і "галогенід" використовуються взаємозамінно і позначають фтор, хлор, бром або йод.

[00123] Термін "оксид" в контексті даної заявки відноситься до гетероарил-N-оксиду.

35 [00124] Термін "галогенциклоалкіл" в контексті даної заявки позначає циклоалкільну групу, визначену вище, де щонайменше один атом водню заміщений галогеном. Прикладами є 3,3-дифторциклопентил, 4,4-дифторциклогексил.

[00125] Термін "галогенциклоалкілалкіл" в контексті даної заявки відноситься до радикалу R'R"-, де R' являє собою галогенциклоалкільний радикал, визначений в даній заявці, і R" являє собою алкіленовий радикал, визначений в даній заявці, виходячи з припущення, що місцем приєднання галогенциклоалкілалкільного фрагмента є алкіленовий радикал. Приклади циклоалкілалкільних радикалів включають, без обмеження, 2-фторциклопропіл, 4,4-дифторциклогексилметил. C<sub>3-7</sub> галогенциклоалкіл-C<sub>1-3</sub> алкіл відноситься до радикалу R'R", де R' являє собою C<sub>3-7</sub> галогенциклоалкіл, і R" являє собою C<sub>1-3</sub> алкілен, визначений в даній заявці.

45 [00126] Терміни "гетероцикл" і "гетероциклічний" включають від чотирьох до семи насичених або частково ненасичених кілець, що містять один, два або три гетероатоми, вибраних із групи, що складається з O, N, S, S(=O) і S(=O)<sub>2</sub>.

Зазначений терміни включають біциклічні кільця, такі як 2-оксабіцикло[2.2.1]гептан. В деяких випадках зазначені терміни можуть бути конкретно додатково обмежені, наприклад, "5-6-членний гетероцикл" включає тільки п'яти- або шестичленні кільця.

50 [00127] Термін "гетероциклоалкіл" (або "гетероцикліалкіл") позначає радикал формули R'R", де R' являє собою гетероциклічний радикал, визначений в даній заявці, і R" являє собою алкіленовий радикал, визначений в даній заявці, і місцем приєднання гетероциклоалкільного радикала є алкіленовий радикал.

Приклади гетероциклоалкільних радикалів включають, без обмеження, 1- піперазинілметил, 2-морфолінометил і подібні.

55 [00128] Термін "арил" в контексті даної заявки позначає моновалентний ароматичний карбоциклічний радикал, що містить від 6 до 15 атомів вуглецю, що складається з одного окремого кільця або одного або більше конденсованих кілець, серед яких щонайменше одне кільце є по природі ароматичним. Арильна група може бути необов'язково заміщена одним або 60 більше, переважно одним- трьома замісниками. В якості альтернативи два суміжні атоми

арильного кільця можуть бути заміщені метилendioкси- або етиленedioкси-групою. Приклади арильних радикалів включають феніл, нафтил, інданіл, 3,4-метилendioксифеніл, 1,2,3,4-тетрагідрохінолін-7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-7-іл і подібні.

[00129] Термін "арилокси" в контексті даної заявки позначає О-арильну групу, де арил такий, як визначено вище. Арилокси-група може бути незаміщеною або заміщеною одним-трьма підходящими замісниками. Термін "фенокси" відноситься до арилокси-групи, де арильний фрагмент являє собою фенільне кільце. Термін "бензилокси" відноситься до групи  $\text{PhCH}_2\text{O}-$  і "або бензилокси-  $\text{C}_{1-3}$  алкіл" відноситься до  $\text{C}_1\text{-C}_3$  алкільної групи, в якій один атом водню заміщений бензилокси-групою.

[00130] Термін гетероарилокси в контексті даної заявки позначає -О- (гетероарильну) групу, яка приєднана до залишку молекули через атом кисню. Наприклад, (піридил)окси-група може бути приєднана в положеннях 2,3 або 4 піридину.

[00131] Термін "гетероарил" включає 5-6-членні ароматичні кільця, що містять один, два, три або чотири гетероатоми, вибрані із групи, що складається з О, N і S. В конкретних випадках зазначені терміни можуть бути додатково конкретно обмежені, наприклад, 5-6-членний гетероарил, де зазначений гетероарил містить один або два гетероатоми азоту. Як добре відомо фахівцям в даній області, гетероарильні кільця є менш ароматичними, ніж їх аналоги, що складаються тільки з атомів вуглецю. Таким чином, для цілей даного винаходу гетероарильний групі потрібно бути лише в деякій мірі ароматичною.

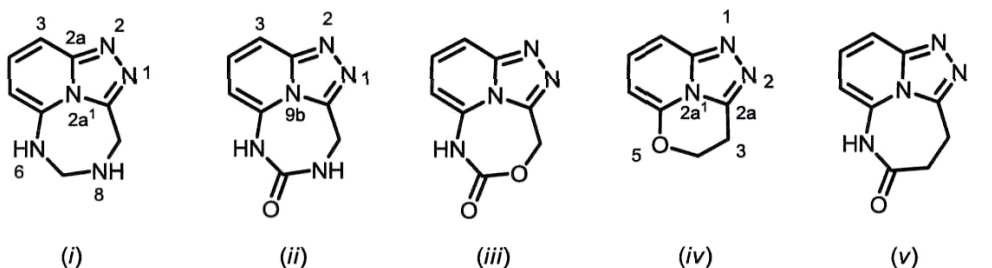
[00132] Термін "гетероарилалкіл" або "гетероаралкіл" позначає радикал формули  $\text{R}'\text{R}''$ , де  $\text{R}'$  являє собою необов'язково заміщений гетероарильний радикал, визначений в даній заявці, і  $\text{R}''$  являє собою алкіленовий радикал, визначений в даній заявці, виходячи з припущення, що місцем приєднання гетероарильного радикала є алкіленовий радикал, і приєднання може бути в будь-якому місці гетероарильного кільця. Приклади гетероарилалкільних радикалів включають, без обмеження, 2-імідазолілметил, 3-піролілетил, 4- піридинілметил і 5-піримідинілметил.

[00133] Термін гетероарилокси в контексті даної заявки позначає -О- (гетероарильну) групу, яка приєднана до залишку молекули через атом кисню. А (піридил)окси-група являє собою гетероарилокси, де гетероарильний фрагмент являє собою 2-,3- або 4-піридиніл.

[00134] Термін "оксо" в контексті даної заявки відноситься до кисню, зв'язаного подвійним зв'язком, наприклад,  $\text{C}=\text{O}$  (тобто карбонільна група, коли оксо приєднаний до вуглецю), причому потрібно розуміти, що це еквівалентно двом гідроксигрупам, приєднаних до одного і того самого атому вуглецю.

[00135] Терміни "6,7,8,9-тетрагідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен" (i), 8,9- дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (ii), 6H-8-окса-1,2,2a<sup>1</sup>,6- тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он (iii) і 3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазааценафтилен (iv) і 8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6- тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он

(v) були згенеровані за допомогою ChemBioDraw Ultra 12.0 і позначають наступні сполуки:



[00136] Терміни "лікувати" і "лікування" відносяться до терапевтичного лікування, при якому метою є вповільнення (зменшення) небажаних фізіологічних змін або порушення, наприклад, поширення ракового захворювання. Для цілей даного винаходу сприятливі або бажані клінічні ефекти включають, без обмеження, полегшення симптомів, обмеження ступеня захворювання, стабілізація (тобто відсутність погіршення) хворобливого стану, відкладання або вповільнення прогресування захворювання, зменшення інтенсивності або тимчасове полегшення хворобливого стану і ремісію (часткову або повну) як такі, що піддаються, так і не піддаються виявленню.

"Лікування" також може означати продовження строку життя в порівнянні з очікуваним строком життя без одержання лікування.

- [00137] Фраза "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість сполуки згідно із даним винаходом, яка (i) лікує конкретне захворювання, стан або порушення, (ii) послаблює, поліпшує або усуває один або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, або (iii) запобігає або відкладає початок одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або порушення, описаного в даний заявці. У випадку ракового захворювання терапевтично ефективна кількість лікарського засобу може зменшити кількість ракових клітин; зменшити розмір пухлини; інгібувати (тобто певною мірою сповільнити і переважно зупинити) інфільтрацію ракових клітин у периферичні органи; інгібувати (тобто певною мірою сповільнити і переважно зупинити) метастазування пухлини; інгібувати, певною мірою, ріст пухлини; і/або певною мірою полегшити один або більше симптомів, пов'язаних з раковим захворюванням. У тій мірі, наскільки лікарський засіб може запобігати росту і/або вбивати існуючі ракові клітини, він може бути цитостатичним і/або цитотоксичним. В рамках протиракової терапії ефективність може бути вимірною, наприклад, шляхом оцінки часу до прогресування захворювання (ТТР) і/або визначення частоти відповіді (RR).
- [00138] Терміни "ракове захворювання" і "раковий" відносяться до або описують фізіологічний стан в ссавців, який зазвичай характеризується неконтрольованим ростом клітин. "Пухлина" включає одну або більше ракових клітин. Приклади ракового захворювання включають, без обмеження, карциному, лімфому, бластоми, саркому і лейкоз або лімфолейкози. Більш конкретні приклади таких ракових захворювань включають пласкоклітинний рак (наприклад, пласкоклітинний рак епітелію), рак легенів, включаючи дрібноклітинний рак легенів, недрібноклітинний рак легенів ("НДРЛ"), аденокарциному легенів і пласкоклітинну карциному легенів, рак черева, гепатоклітинну карциному, рак шлунка, включаючи рак ШКТ, рак підшлункової залози, гліобластоми, рак шийки матки, рак яєчника, рак печінки, рак сечового міхура, гепатому, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак прямої кишки, колоректальний рак, карциному ендометрію або матки, карциному слинної залози, рак нирки, рак передміхурової залози, рак вульви, рак щитовидної залози, карциному печінки, карциному анального каналу, карциному пеніса, а також рак органів голови і шиї.
- [00139] "Хіміотерапевтичний агент" являє собою хімічну сполуку, що підходить для застосування в лікуванні ракового захворювання. Приклади хіміотерапевтичних агентів включають ерлотиніб (TARCEVA® (ТАРЦЕВА®), Genentech/OSI Pharm.), бортезоміб (VELCADE® (ВЕЛКЕЙД®), Millennium Pharm.), фулвестрант (FASLODEX® (ФАЗЛОДЕКС®), AstraZeneca), сунітиб (SUTENT® (СУТЕНТ®), Pfizer/Sugen), летрозол (FEMARA® (ФЕМАРА®), Novartis), іматинібу мезилат (GLEEVEC® (ГЛИВЕК®), Novartis), фінасуат (VATALANIB® (БАТАЛАНИБ®), Novartis), оксалиплатин (ELOXATIN® (ЕЛОКСАНТИН®), Sanofi), 5-FU (5-фторурацил), лейковорин, Рапаміцин (Сиролімус, RAPAMUNE® (РАПАМУН®), Wyeth), Лапатиніб (TYKERB® (ТАЙКЕРБ®), GSK572016, Glaxo Smith Kline), Лонафаміб (SCH 66336), сорафеніб (NEXAVAR® (НЕКСАВАР®), Bayer Labs), гефитиніб (IRESSA® (ИРЕССА®), AstraZeneca), AG1478, алкілуючі агенти, такі як тіотепа і CYTOXAN® (ЦИТОКСАН®) циклофосфамід; алкілсульфонати, такі як бусульфан, імпросульфан і піпосульфан; азиридіни, такі як бензодоба, карбоквон, метуредоба і уредоба; етиленіміни і метиламеламіни, включаючи алтретамін, тріетиленмеламін, тріетиленфосфорамід, тріетилентіофосфорамід і триметилмеламін; ацетогеніни (зокрема булатацин і булатацинон); камптотецин (включаючи його синтетичний аналог топотекан); бриостатин; калістатин; CC-1065 (включаючи його синтетичні аналоги адозелесін, карзелесін і бізелесін); криптофіцини (зокрема криптофіцин 1 і криптофіцин 8); доластатин; дуокарміцин (включаючи його синтетичні аналоги, KW-2189 і CB1- TM1); елеутеробін; панкреатистатин; саркодиктиїн; спонгістатин; мустаргени, такі як хлорамбуцил, хломафазин, хлорфосфамід, естрамустин, іфосфамід, мехлоретамін, мехлоретаміну оксиду гідрохлорид, мелфалан, новембіхін, фенестерин, преднімустин, трофосфамід, урамустин; нітрозосечовини, такі як кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, німустин і ранімнустин; антибіотики, такі як ендінові антибіотики (наприклад, каліхеаміцин, зокрема каліхеаміцин γ11 і каліхеаміцин ω11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); динеміцин, включаючи динеміцин А; бісфосфонати, такі як клодронат; еспераміцин; а також неопкарцинонстатина хромофор і зв'язані хромопротейнові ендінові антибіотичні хромофори), аклациномізини, актиноміцин, аутраміцин, азасерин, блеоміцини, кактиноміцин, карабіцин, каміноміцин, карзинофілін, хромоміцини, дактиноміцин, даунорубіцин, деторубіцин, 6-діазо-5-оксо-L- норлейцин, ADRIAMYCIN® (доксорубіцин), морфолінодоксорубіцин, ціаноморфолінодоксорубіцин, 2-піролінодоксорубіцин і деоксидоксорубіцин), епірубіцин, есорубіцин, ідарубіцин, марцеломіцин, мітоміцини, такі як мітоміцин С, мікофенолова кислота, ногаламіцин, оливоміцини, пепломіцин, порфіроміцин, пуроміцин, квеламіцин, родорубіцин, стрептонігрин, стрептозоцин, туберцидін, убенімекс, зиностатин, зорубіцин; антиметаболіти, такі як метотрексат і 5-фторурацил (5-FU); аналоги

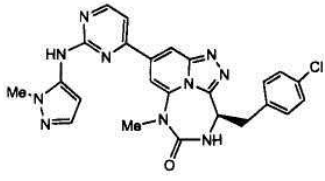
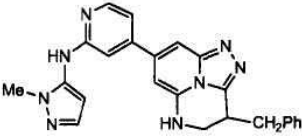
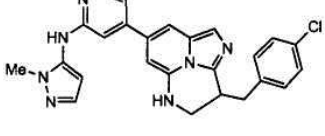
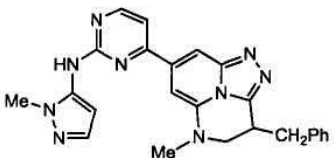

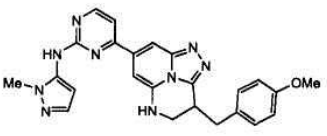
фолієвої кислоти, такі як деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пурину, такі як флударабін, 6-меркаптопурин, тіаміприн, тіогуанін; аналоги піримідину такі як анцитабін, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабін, дидеоксіуридин, доксифлуридин, еноцитабін, флоксіуридин; андрогени, такі як калустерон, дромостанолон пропіонат, епітіостанол, мепітіостан, теслоактон; засоби, пригнічуючі функції надниркової залози, такі як аміноглутетимід, мітотан, трилостан; компенсатор фолієвої кислоти, такий як фролінова кислота; ацеглатон; альдофосфаміду глікозид; амінолевулінова кислота; енилурацил; амсакрин; бестрабуцил; бікантрен; едатраксат; дефофамін; демеколцин; діазиквон; елфомітин; еліптинію ацетат; епотилон; етоглуцид; нітрат галію; гідроксисечовина; лентинан; лонидайнін; майтанзиноїди, такі як майтанзин і ансамітоцини; мітогуазон; мітоксантрон; мопідамнол; нітраерин; пентостатин; фенамет; пірарубіцин; лосоксантрон; підофілінова кислота; 2-етилгідразид; прокарбазин; полісахаридний комплекс PSK<sup>®</sup> (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); разоксан; ризоксин; сизофуран; спірогерманій; тенуазонова кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортріетиламін; трихотецини (зокрема T-2 токсин, веракурин А, роридин А і ангуїдин); уретан; віндезин; дакарбазин; маномустин; мітобронітол; мітолактол; піпоброман; гацитозин; арабінозид ("Ara-C"); циклофосфамід; тіотепу; таксоїди, наприклад, TAXOL (ТАКСОЛ; паклітаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE<sup>®</sup> (АБРАКСАН<sup>®</sup>, без кремафорів), альбумінові нанокомпозиції паклітакселу (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.) і TAXOTERE<sup>®</sup> (ТАКСОТЕР<sup>®</sup>, доцетаксел, доксетаксел; Sanofi-Aventis); хлоранамбуцил; GEMZAR<sup>®</sup> (ГЕМЗАР<sup>®</sup>, гемцитабін); 6-тіогуанін; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платини, такі як цисплатин і карбоплатин; вінбластин; етопозид (VP-16); іфосфамід; мітоксантрон; вінкристин; NAVELBINE<sup>®</sup> (НАВЕЛЬБИН<sup>®</sup>, вінорелбін); новантрон; теніпозид; едатрексат; дауноміцин; аміноптерин; капецитабін (XELODA<sup>®</sup>, КСЕЛОДА<sup>®</sup>); ібандронат; CPT-11; інгібітор топоізомерази RFS 2000; диформетилорнітин (ДМФО); ретиноїди, такі як ретиноєва кислота; і фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вищеперерахованих агентів.

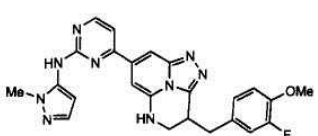
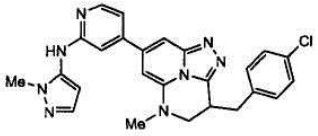
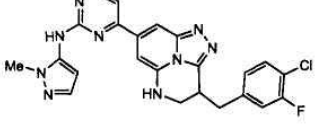
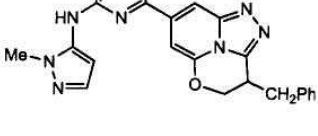
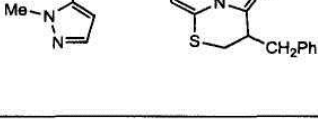
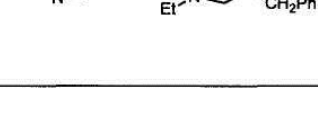
[00140] Також до визначення "хіміотерапевтичного агента" включені: (i) протигормональні агенти, які виступають як регулятори або інгібітори дії гормонів на пухлини, такі як анти-естрогени і селективні модулятори рецептора естрогену (SERM), включаючи, наприклад, тамоксифен (включаючи NOLVADEX<sup>®</sup>, НОЛВАДЕКС<sup>®</sup>; тамоксифену цитрат), ралоксифен, дролоксифен, 4-гідрокситамоксифен, тріоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон і FARESTON<sup>®</sup> (ФАРЕСТОН<sup>®</sup>, тореміфіну цитрат); (ii) інгібітори ароматази, які інгібують фермент ароматазу, що регулює вироблення естрогену в надниркових залозах, такі як, наприклад, 4(5)-імідазоли, аміноглутетимід, MEGASE<sup>®</sup> (мегестролу ацетат), AROMASIN<sup>®</sup> (АРОМАЗИН<sup>®</sup>, екземестан; Pfizer), форместан, фадрозол, RIVIZOR<sup>®</sup> (ворозол), FEMARA<sup>®</sup> (ФЕМАРА<sup>®</sup>, летрозол; Novartis) і ARIMIDEX<sup>®</sup> (АРИМІДЕКС<sup>®</sup>, анастрозол; AstraZeneca); (iii) анти-андрогени, такі як флутамід, нілутамід, бікалутамід, лейпролід і гoserелін; а також троксацитабін (цитозинний аналог нуклеозиду 1,3-діоксолану); (iv) інгібітори протеїнкінази; (v) інгібітори ліпідкінази; (vi) антизмстовні олігонуклеотиди, зокрема ті, що інгібують експресію генів в сигнальних шляхах, залучених в аберантну проліферацію клітин, такі як, наприклад РКС-альфа, Raf і H-Ras; (vii) рибозими, такі як інгібітори експресії VEGF (наприклад, ANGIOZYME<sup>®</sup>) і інгібітори експресії HER2; (viii) вакцини, такі як вакцини для генної терапії, наприклад, ALLOVECTIN<sup>®</sup>, LEUVECTIN<sup>®</sup> і VAXID<sup>®</sup>, PROLEUKIN<sup>®</sup>, rIL-2; інгібітор топоізомерази 1, такий як LURTOTECAN<sup>®</sup>; ABARELIX<sup>®</sup> gmRH; (ix) антиангіогенні агенти, такі як бевацизумаб (AVASTIN<sup>®</sup>, АБАСТИН<sup>®</sup>, Genentech); і (x) фармацевтично прийнятні солі, кислоти і похідні будь-якого з вищеперерахованих агентів.

[00141] Загальновикористовувані скорочення включають: ацетил (Ac), водний (вод.), атмосфер (атм.), трет-бутоксикарбоніл (Boc), ди-трет-бутилпірокарбонат або Boc ангідрид (BOC<sub>2</sub>O), бензил (Bn), бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), бутил (Bu), бензоїл (Bz), реєстраційний номер CAS (CASRN), бензилоксикарбоніл (CBZ або Z), карбонілдіімідазол (CDI), дибензиліденацетон (DBA), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), N,N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC), 1,2-дихлоретан (DXE), дихлорметан (DXM), діетилазодикарбоксилат (DEAD), ді-ізо-пропілазодикарбоксилат (DIAD), ді-ізо-бутилалюмінію гідрид (DIBAL або DIBAL-H), ді-ізо-пропілетиламін (DIPEA), N,N-диметилацетамід (DMA), 4-N,N'-диметиламінопіридин (DMAP), N,N-диметилформамід (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)етан (dppf), 1,1'-біс-(дифенілфосфіно)фероцен (dppf), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDCI), етил (Et), етилацетат (EtOAc), етанол (EtOH), 2-етокси-2Н-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий ефір (EEDQ), діетиловий ефір (Et<sub>2</sub>O), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N,N'-тетраметилурунію гексафторфосфат оцтової кислоти (HATU), оцтова кислота (HOAc), 1-N-гідроксибензотриазол (HOBt), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), ізо-

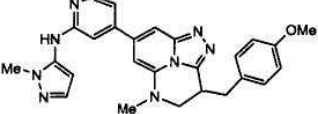
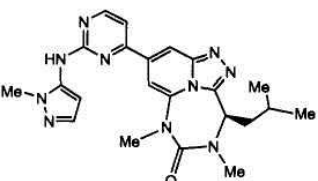

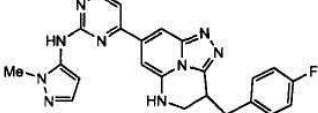
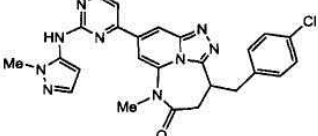
- пропанол(IPA), метанол (MeOH), температура плавлення (тп), MeSO<sub>2</sub>- (мезил або MC), метил (Me), ацетонітрил (MeCN), м-хлорпербензойна кислота (MCPBA), мас-спектр (МС), метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), N-метилморфолін (NMM), N-метилпіролідон (NMP), петролейний ефір (тобто вуглеводень), феніл (Ph), пропіл (Pr), ізо-пропіл (i-Pr), фунти на кв. дюйм (psi), бром-трис-піролідінофосфонію гексафторфосфат (PyBrOP), піридин (pyr), кімнатна температура (к. т.), насич. (насичений), трет-бутилдиметилсиліл або t- BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), тріетиламін (TEA або Et<sub>3</sub>N), трифлат або CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), трифтороцтова кислота (ТФУ), О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію тетрафторборат (TBTU), тонкошарова хроматографія (ТШХ), тетрагідрофуран (ТГФ), тетраметилетилендіамін (TMEDA), триметилсиліл або Me<sub>3</sub>Si (TMS), 2-(триметилсиліл)етоксиметил (SEM), п- толуолсульфонової кислоти моногідрат (TsOH або pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- або тозил (Ts), N-уретан-N-карбоксіангідрид (UNCA). Загальновикористовувана номенклатура, включаючи префікси нормальний (н), ізо (і-), вторинний (втор-), третинний (трет- або т-) і нео-, мають свої стандартні значення при використанні з алкільним фрагментом. (J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).
- 15 [00142] СПОЛУКИ І ОТРИМАННЯ
- [00143] Приклади типових сполук, що входять в об'єм даного винаходу, наведені в наступній Таблиці. Зазначені приклади і отримання сполук, які впливають далі, наведені для більш
- 20 точного розуміння і здійснення даного винаходу фахівцями в даній області. Їх не варто розглядати як обмеження об'єму даного винаходу, але лише як ілюстрації і приклади даного винаходу.
- [00144] Крім того, якщо стереохімія структури або частини структури не зазначені, наприклад, за допомогою жирних або пунктирних ліній, структуру або частину структури варто трактувати як таку, що включає всі свої стереоізомери. У даному описі використана наступна система
- 25 нумерації.

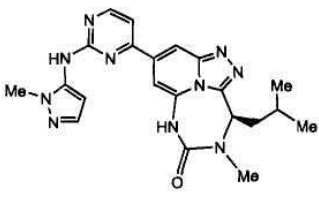
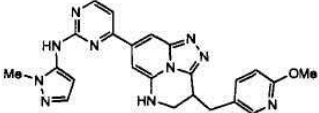
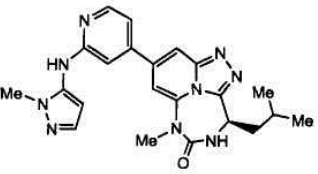
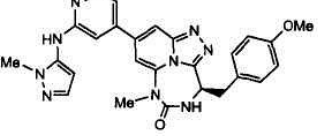
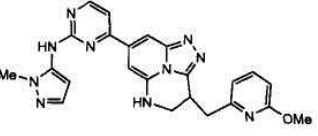
ТАБЛИЦЯ І					
	СТРУКТУРА	МС <sup>1</sup>	R S 2	ERK <sup>3</sup> IC <sub>50</sub> (мкМ)	НАЗВА <sup>4</sup>
I-1		410	R	0,1790	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		410	S	0,0011	
I-2		424	R	0,00038	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		424	S	0,00002	
I-3		376		0,000039	S-4-(3-ізопропіл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-4		409	S	<0,00002 0	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		409	R	0,0431	
I-5		458	S	<0,00002 0	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		458	R	0,000408	

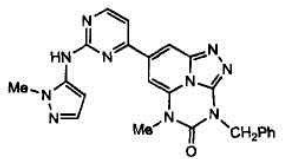
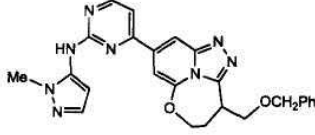
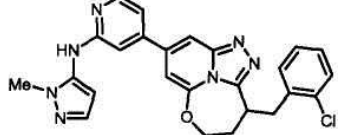
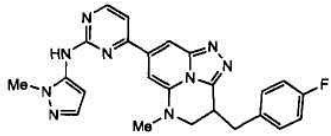
I-6		501	R	0,000023	(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-7		423	S	<0,00002 0	4-(3-бензил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		423	R	0,000707	
I-8		457	S	<0,00002 0	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		457	R	0,00155	
I-9		438	S	<0,00002 0	4-(3-бензил-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		438	R	0,00504	
I-10		390	S	<0,00002 0	4-(3-ізобутил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		390	R	0,002747	
I-11		454	S	<0,00002 0	4-(3-(4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		454	R	0,000514	

I-12		472	S	<0,000020	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		472	R	0,000311	
I-13		471	S	<0,000020	4-(3-(4-хлорбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		471	R	0,0086	
I-14		476	S	<0,000020	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		476	R	0,0000441	
I-15		425,2	R	0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		425,2	S	0,00224	
I-16		441,2	R	<0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-тіа-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		441,2	S	0,000661	
I-17		452,3	S	<0,000020	4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		452,2	R	0,00339	



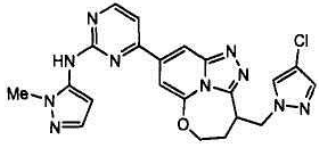
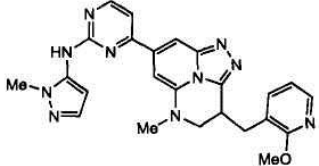
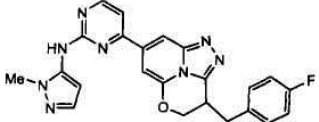
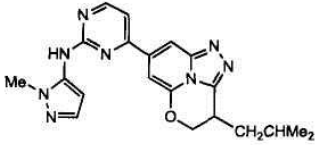
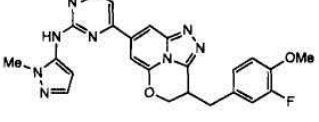
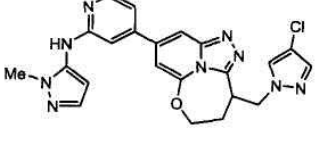
I-18		467,2	R	0,000036	4-(3-(4-метоксибензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		467,3	S	0,0558	
I-19		447,3	R	0,00115	(R)-9-ізобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-20		403,2	S	0,000316	4-(3-ізобутил-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		403,2	R	0,0487	
I-21		442,2	S	<0,000020	4-(3-(4-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		442,2	R	0,000731	
I-22		500,2	S	<0,000020	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		500,2	R	0,0882	

I-23		433,2	R	0,00112	(R)-9-ізобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-24		455,2	S	<0,000020	4-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		455,1	R	0,001847	
I-25		432,2	R	0,00428	(R)-9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-26		496,2	R	0,00039	(R)-9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-27		455,2	S	0,000030	4-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		455,2	R	0,0023	

I-28		453,2		0,000020	3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,2,2а¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он
I-29		469,2	S	<0,00002	4-(9-((бензилокси)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл) піримідин-2-амін
		469,2	R	0,000109	
I-30		472	R	0,00255	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		472	S	<0,00002	
I-31		456,2	S	<0,000020	4-(3-(4-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		456,2	R	0,00135	

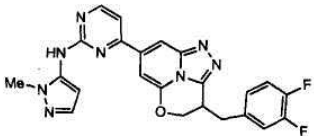
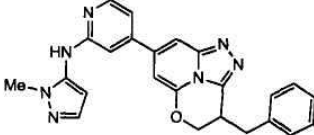
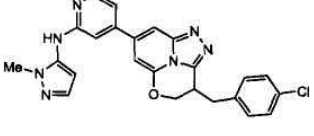
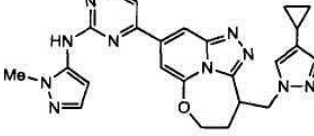
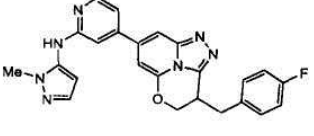
I-32		490,2	S	<0,00002	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а',5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		490,2	S	0,00060	
I-33		439,2		0,00117	4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		439,2		0,0629	
I-34		486,1	S		9-(4-хлорбензил)-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		486,1	R		
I-35		485,1	R	0,000173	(R)-9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он

I-36		473,1	S	<0,000020	4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а'-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		473,1	R	0,00069	
I-37		438,2		0,00532	4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		438,2		0,0757	
I-38		424,2	R	0,000020	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		424,2	S	0,00434	
I-39		485,1	R	0,000215	(R)-9-(3-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-40		499,2	S	<0,000020	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		499,2	R	0,00135	
I-41		459,2	R	<0,000020	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		459,2	S	0,000783	

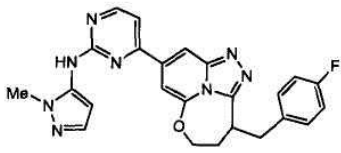
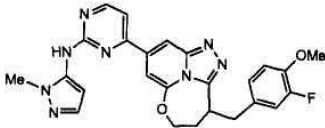
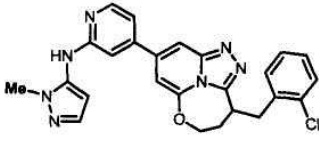
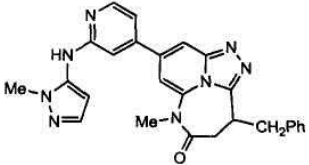
I-42		463, 1	R	0,000079	S-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а1-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		462	S	0,000131	
I-43		469, 2	S	0,00133	4-(3-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		469, 2	R	0,12	
I-44		443, 2	R	<0,00002	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		443, 2	S	0,005	
I-45		391, 2	R	<0,00002	4-(3-ізобутил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		391, 2	S	0,0209	
I-46		473, 2	R	<0,00002	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		473, 2	S	0,00247	
I-47		462, 2	R	<0,00002	4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		462, 2	S	0,000465	

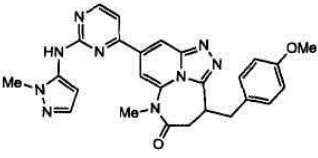

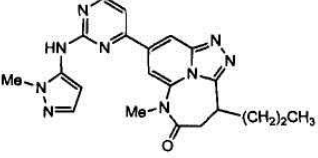
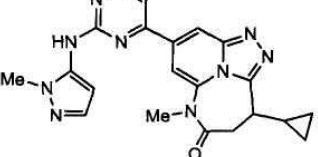
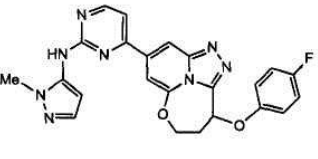
I-48		458, 2	R	<0,00002 0	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		458, 2	S	0,0123	
I-49		472, 2	R	<0,00002 0	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		472, 2	S	0,00622	

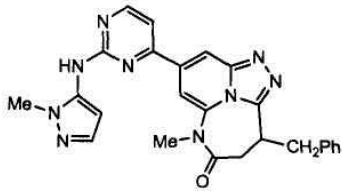
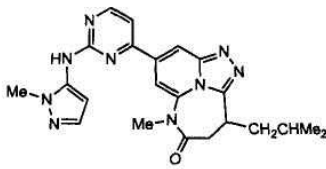
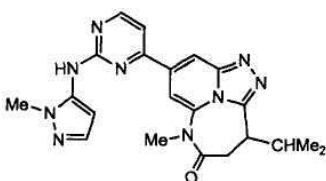
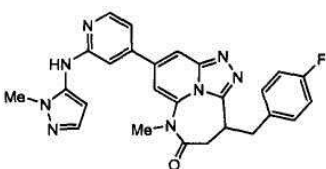
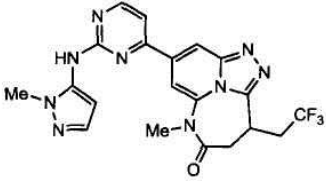
I-50		455, 2	R	0,000020	4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		455, 2	S	0,007118 4	
I-51		430, 9		0,00234	(R)-9-(циклопропілметил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-52		405, 2	R	<0,00002 0	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-(2-метилбутил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		405, 2	S	0,0934	


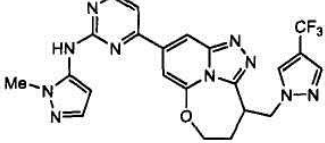
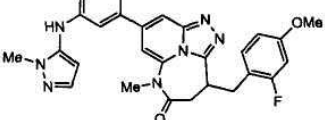
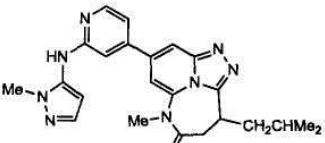
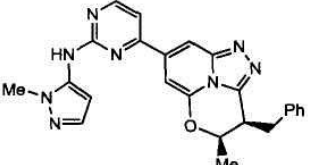
I-53		461, 2	R	<0,00002 0	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		461, 2	S	0,0113	
I-54		460, 2	R	0,00003	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		460, 2	S	0,0223	
I-55		458, 2	S	0,0125	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		458, 2	R	<0,00002 0	
I-56		469, 2	R	<0,00002 0	4-(9-((4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		469, 2	S	0,00139	
I-57		442, 2	R	<0,00002 0	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		442, 2	S	0,0114	

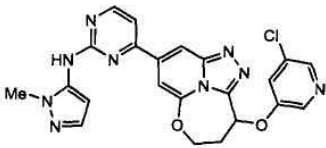
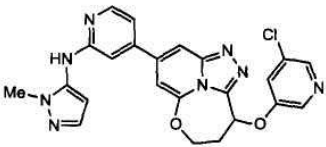
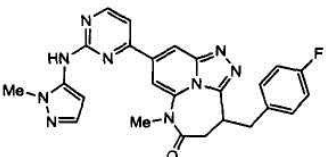
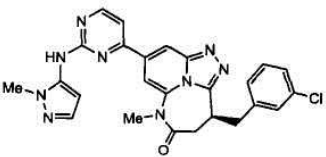
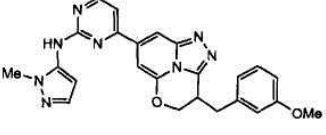


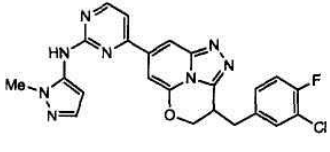
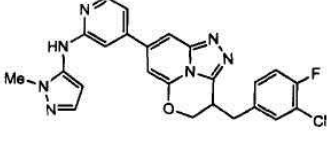
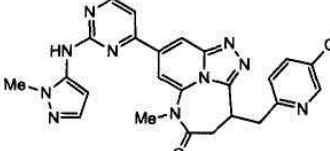
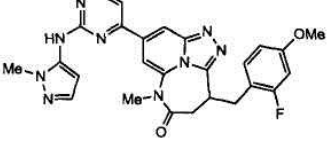
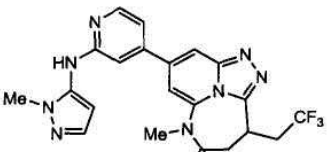
I-58		457, 2	R	<0,00002 0	4-(9-(4-фторбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		457, 2	S	0,000311	
I-59		487, 2	R	<0,00002 0	4-(9-(3-фтор-4-метоксибензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		487, 2	S	0,00186	
I-60		472	R	0,00255	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		472	S	<0,00002 0	
I-61		465, 1	R	0,000073	9-бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		465, 1	S	0,00583	

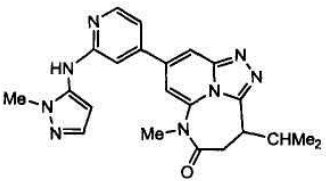
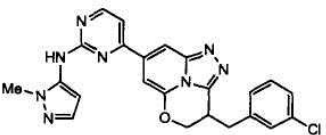
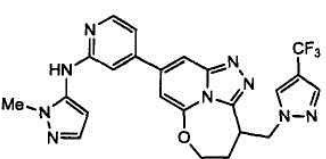
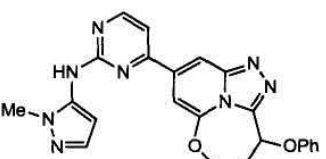
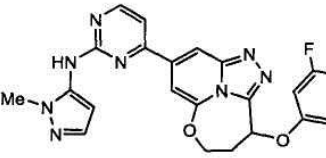
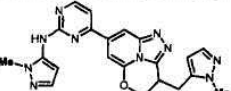
I-62		496, 2	R	<0,00002 0	9-(4-метоксибензил)- 6-метил-4-(2-((1- метил-1H-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4- іл)-8,9-дигідро- 1,2,2a',6- тетраазабензо[cd]азул ен-7(6H)-он
		496, 2	S	0,044	
I-63		495, 2	R	<0,00002 0	9-(4-метоксибензил)- 6-метил-4-(2-((1- метил-1H-піразол-5- іл)аміно)піридин-4- іл)-8,9-дигідро- 1,2,2a',6- тетраазабензо[cd]азул ен-7(6H)-он
		495, 1	S	0,00717	
I-64		418, 0	S	0,000149	6-метил-4-(2-((1- метил-1H-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4- іл)-9-пропіл-8,9- дигідро-1,2,2a',6- тетраазабензо[cd]азул ен-7(6H)-он
		417, 9	R	0,183	
I-65		415, 9	R	0,00066	9-циклопропіл-6- метил-4-(2-((1-метил- 1H-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4- іл)-8,9-дигідро- 1,2,2a',6- тетраазабензо[cd]азул ен-7(6H)-он
		415, 9	S	0,119	
I-66		459, 2	S	0,000020	4-(9-(4-фторфенокси)- 8,9-дигідро-7H-6- окса-1,2,2a'- триазабензо[cd]азулен -4-іл)-N-(1-метил-1H- піразол-5-іл) піримідин-2-амін
		459, 2	R	0,00295	

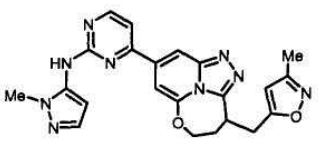
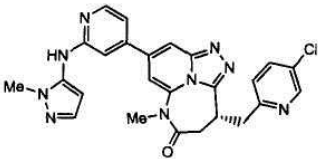
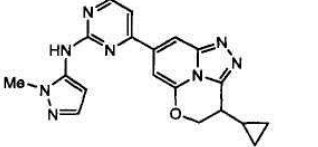
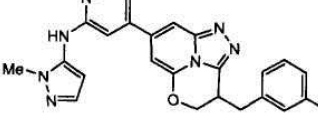
I-67		466, 0	S	<0,0000 20	9-бензил-6-метил-4-(2- ((1-метил-1Н-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4-іл)- 8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6- тетраазабензо[сd]азулен- 7(6Н)-он
		466, 0	S	0,00649	
I-68		432, 0	R	0,00013 2	9-ізобутил-6-метил-4-(2- ((1-метил-1Н-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4-іл)- 8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6- тетраазабензо[сd]азулен- 7(6Н)-он
		432, 0	S	0,052	
I-69		417, 9	R	0,00051 2	9-ізопропіл-6-метил-4-(2- ((1-метил-1Н-піразол-5- іл)аміно)піримідин-4-іл)- 8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6- тетраазабензо[сd]азулен- 7(6Н)-он
		417, 9	S	0,369	
I-70		483, 2	R	0,00031 6	9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup>
		482, 9	S	0,0172	,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-71		457, 9	R	0,00065 5	6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		457, 9	S	0,189	

I-72		439, 2	3R 4S	<0,0000 20	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		439, 2	3S 4R	0,00155	
I-73		497, 2	R	<0,0000 20	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a'-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		497, 2	S		
I-74		513, 1	R	<0,0000 20	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		513, 0	S	0,00285	
I-75		431, 1	R	0,00322	9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		431, 1	S	0,718	
I-76		439, 2	3R 4R	<0,0000 20	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		439, 2	3S 4S	0,00047	

I-77		476, 1	R	0,00031 1	4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл) піримідин-2-амін
		476, 1	S	<0,0000 20	
I-78		475, 1	R	0,00461	4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		475, 1	S	<0,00002 0	
I-79		484, 0	R		9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		484, 0	S	0,017	
I-80		458, 8		<0,00002 0	(S)-9-(3-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-81		454, 9	R	<0,00002 0	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін

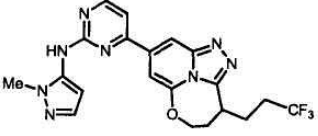
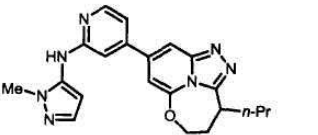
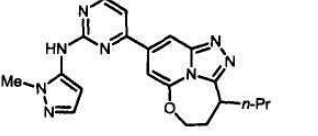
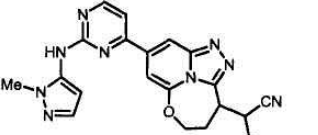
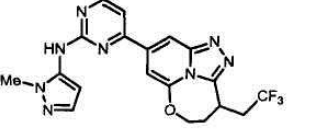
I-82		476,9	R	0,0006	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		476,8	S	0,0124	
I-83		475,9	R	0,000111	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
I-84		500,9	R	0,000102	9-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		500,9	S	0,0327	
I-85		514,0	R	<0,000020	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		514,0	S	0,0259	
I-86		457,2	R	0,009	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		457,2	S	0,212	

I-87		417, 3	R	0,00694	9-ізопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		417, 2	S	1	
I-88		458, 8	S	0,00636	4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		458, 8	R	<0,00002 0	
I-89		496, 2	R	<0,00002 0	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-амін
		496, 2	S	0,00231	
I-90		441, 2	S	<0,00002 0	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-фенокси-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		441, 2	R	0,000942	
I-91		460, 2	S	0,000035	4-(9-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		460, 2	R	0,0258	
I-92		443, 2	R	0,00242	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((1-метил-1Н-

		443, 2	S	0,000085	піразол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
I-93		444	S	0,0182	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((3-метилізоксазол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл) піримідин-2-амін
		444	R	<0,00002 0	
I-94		499, 9	R	0,598	(R)-9-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-95		374, 8		0,000751	4-(3-циклопропіл-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-96		457, 9		0,000149	4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін



I-97		453, 9	R	<0,00002 0	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		453, 9	S	0,000794	
I-98		487, 0		0,000273	3-(4-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a',3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-99		488, 9		0,000113	3-(3,5-дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a',3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-100		486, 9		<0,00002 0	3-(3-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a',3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-101		377	S	0,0195	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(3-пропіл-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a'-триазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		377	R	0,000038	

I-102		445	R	0,0017	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-(3,3,3-трифторпропіл)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		445	S	0,000025	
I-103		390	R	0,00277	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-амін
		390	S	0,000026	
I-104		391	R	0,0023	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		391	S	<0,00002	
I-105		416	S	<0,00002	(S)-2-[4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)]-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-9-іл)бутаннітріл
		416	S	0,000082	
I-106		431	S	0,000168	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		431	R	0,000088	

I-107		405	R	0,00185	4-(9-ізобутил-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		405	S	0,000023	
I-108		459	R	0,00295	4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		459	S	<0,000020	
I-109		460	S	0,000103	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-метилтіазол-2-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		460	R	<0,000020	
I-110		466	R	<0,000020	4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піримідин-2-амін
		466	S	0,00014	
I-111		477	S	<0,000020	4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		477	R	0,0026	

1. МС [M+H]<sup>+</sup>

2. Конфігурація CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

3.Аналіз інгібітора ERK – Біологічний приклад 1

4. Назву згенеровано програмою ChemBioDraw Ultra 12.0

- [00145] Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані за допомогою різних способів, зображених на ілюстративних схемах реакцій синтезу, показаних і описаних нижче. Вихідні речовини і реагенти, використані в одержанні таких сполук, у цілому або доступні з комерційних джерел, таких як Aldrich Chemical Co., або отримані за допомогою способів, відомих фахівцям в даній області, при дотриманні методик, наведених в джерелах, таких як Fieser і Fieser, Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, Volumes 1-21; R. C. La Rock, Comprehensive Organic Transformations, 2nd edition Wiley-VCH, New York 1999; Comprehensive Organic Synthesis, B. Trost і I. Fleming (Eds.) vol. 1-9 Pergamon, Oxford, 1991; Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky і C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1984, vol. 1-9; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, A. R. Katritzky і C. W. Rees (Eds) Pergamon, Oxford 1996, vol. 1-11; і Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40. Наступні схеми реакцій синтезу лише ілюструють деякі способи, за допомогою яких можна синтезувати сполуки згідно із даним винаходом, і в даній схемі реакцій синтезу можуть бути внесені різні модифікації, що буде запропоновано фахівцям в даній області після ознайомлення з розкриттям, що міститься в

даний заявці.

[00146] Вихідні речовини і проміжні сполуки зі схем реакцій синтезу можуть бути виділені і очищені, якщо потрібно, за допомогою стандартних методик, включаючи, без обмеження, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і подібні. Такі речовини можуть бути

охарактеризовані із застосуванням стандартних засобів, в тому числі фізичних констант і спектральних даних.

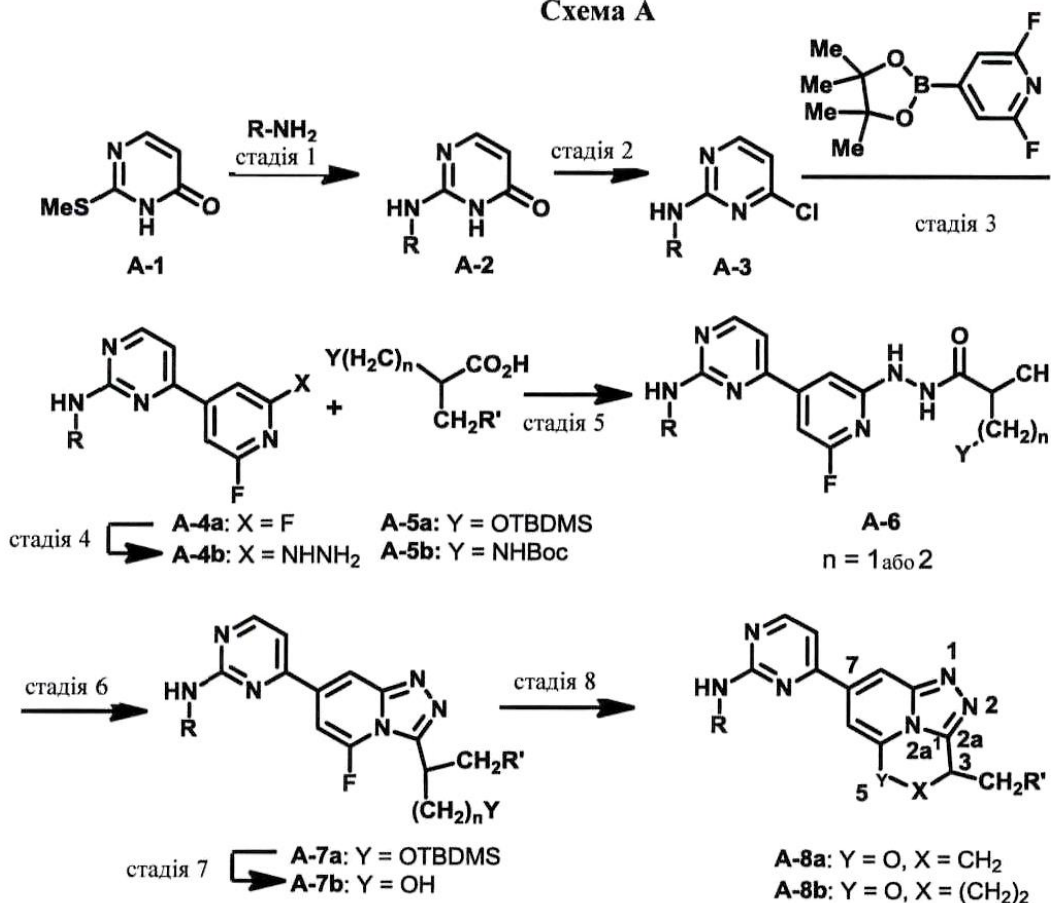
[00147] Якщо конкретно не зазначене інше, описані в даний заявці реакції переважно проводять в інертній атмосфері при атмосферному тиску з температурою реакції в межах від приблизно -

78 °C до приблизно 150 °C, більш переважно від приблизно 0 °C до приблизно 125 °C, і

найбільш переважно з метою зручності приблизно при кімнатній температурі (або температурі повітря), або приблизно 20 °C.

[00148] Деякі сполуки на наступних схемах зображені з генералізованими замісниками; проте, фахівцеві в даній області буде відразу ж зрозуміло, що природа R-груп може бути змінена з одержанням різних сполук, передбачуваних у даному винаході. Більше того, умови реакцій також наведені в якості прикладу, і альтернативні умови реакцій широко відомі. Послідовності реакцій у нижченаведених прикладах не передбачаються як обмежуючі об'єм даного винаходу, викладеного у формулі винаходу.

Схема А

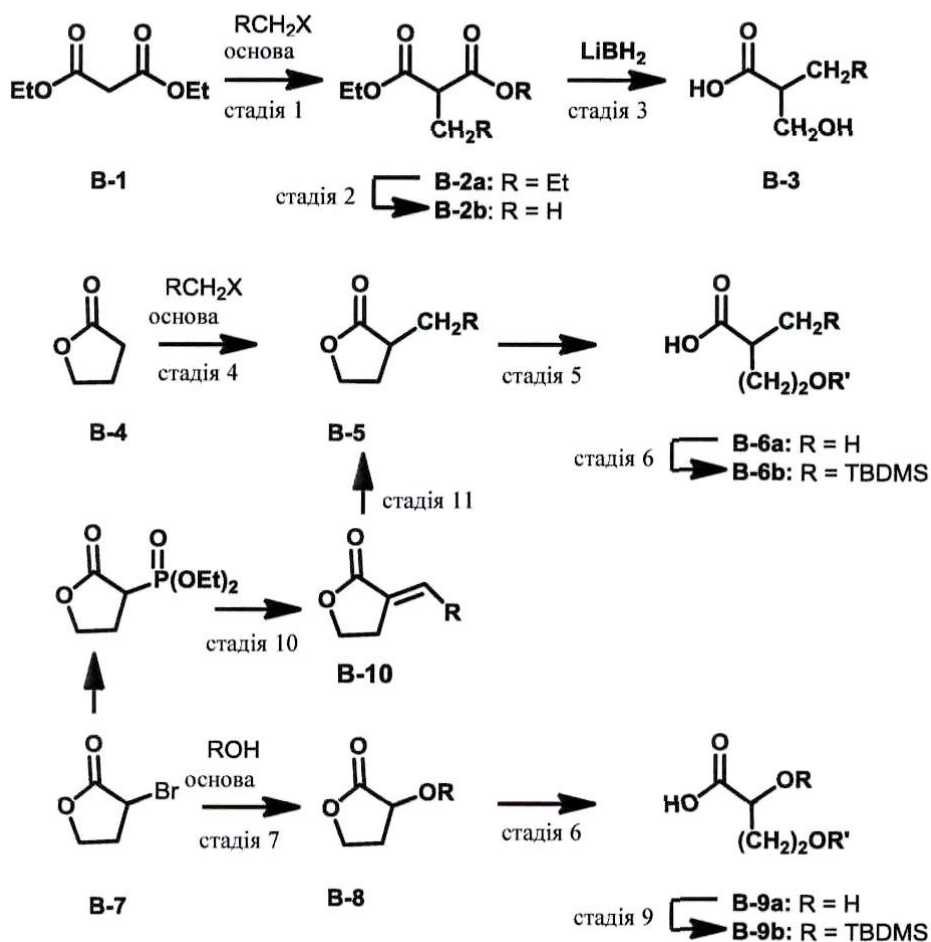


[00149] 3-заміщені похідні 3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилену (A-8a) і 8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулену (A-8b) можуть бути отримані шляхом конденсації похідної 4-(2-фтор-6-гідразинілпіридин-4-іл)піримидин-2-аміну (A-4b) з підходящим чином захищеною β- або γ-гідроксикислотою в присутності каталізатора конденсації. В той час коли зручно використовувати HATU, протоколи конденсації амінів і карбонових кислот у значній мірі оптимізовані для пептидного синтезу, і інші еквівалентні способи будуть відомі фахівцеві в даній області.

[00150] Стандартний синтез триазолопіридинів включає дегідратацію 2-гідразидопіридину за допомогою киплячого оксихлориду фосфору, концентрованою HCl або киплячого HOAc, що є відносно жорсткими умовами, несумісними з багатьма функціональними групами. До синтезу

- 5 триазолопіридинів і триазолопіримідинів були успішно застосовані модифіковані умови реакції Мицунобу (J. Y. Roberge et al., Arkivoc 2007 (xii):132-147). Повідомлялося про циклізацію з  $\text{Cl}_2\text{PPh}_3$  з отриманням [1,2,4]триазоло[4,3-а] піридинів з гарним виходом. (H. Warmhoff and M. Zahran, Synthesis 1987 876; J.M. Cid et al., J. Med. Chem. 2012 55:8770). В даній заявці автори використовували *in situ* утворення дибромиду трифенілфосфіну для запуску дегідративної циклізації проміжної сполуки ацилгідазину з отриманням А-6. Десилілування первинного спирту і вплив основою призводить до заміщення фтору з отриманням оксатриазоаценафталену А-8.

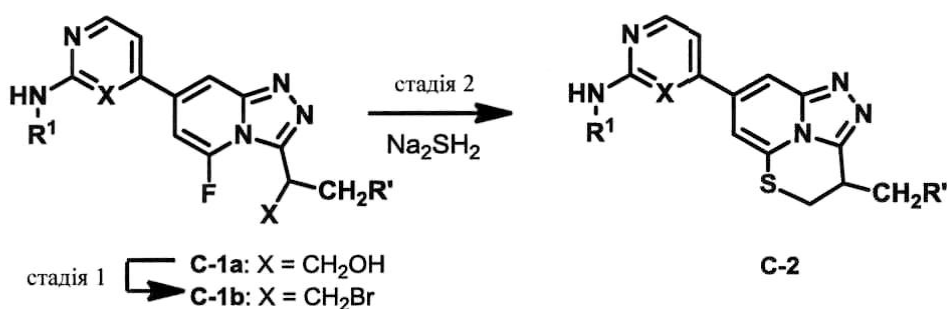
## Схема В



10

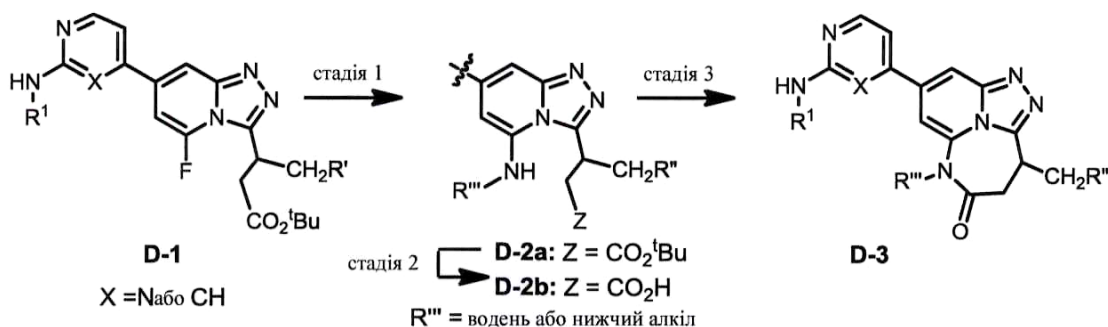
- [00151] Гідроксикислоти отримують як описано на Схемі В. Необхідні β-гідроксикислоти легко отримати шляхом алкілювання діетилмалонату бензилгалогенідами, алкілгалогенідами і подібними сполуками з отриманням заміщених складних діефірів малонату. Селективний гідроліз дозволяє отримати напівефір, який відновлюють за допомогою  $\text{LiBH}_4$  з отриманням α-заміщеної β-гідроксикислоти В-3. Необхідні γ-гідроксикислоти отримували шляхом алкілювання бутіролактону і подальшої сапоніфікації і силілування вивільненої гідроксильної групи. В якості альтернативи, 2-бромбутіролактон може бути перетворений в діетил-(2-оксотетрагідрофуран-3-іл)-фосфонат і конденсований з необхідним альдегідом з отриманням олефіну, який може бути гідрогенований з отриманням В-5. 3-арилокси і 2-гетероарилокси-4-гідроксибутанові кислоти були отримані за допомогою синтезу простих ефірів Вільямсона із застосуванням 2-бромбутіролактону і підходящого фенолу.
- [00152] У варіації (Схема С) внутрішньомолекулярної циклізації А-7b використаний 2-стадійний спосіб, що включає перетворення первинного спирту у відповідний бромід (або іншу відхідну групу) і приєднання бівалентного нуклеофілу, такого як  $\text{Na}_2\text{S}$ , для заміщення атомів бромиду фтору і введення нового кільця.

## Схема С



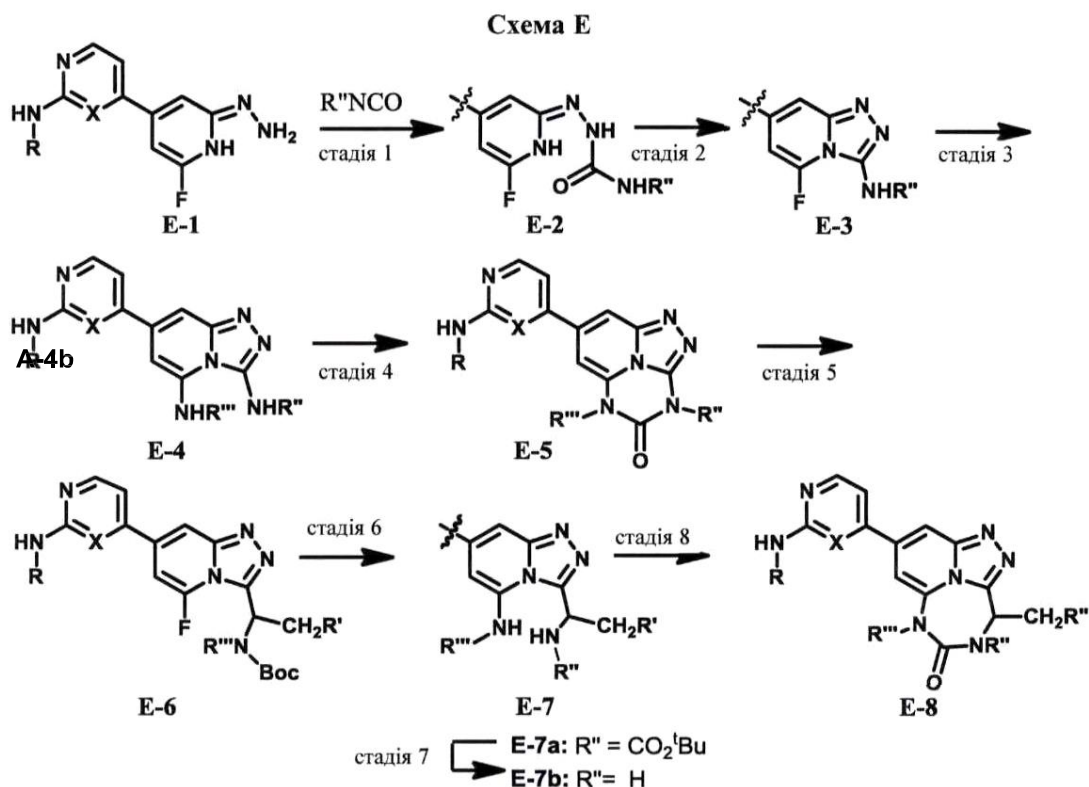
- 5 [00153] Двостадійний спосіб утворення трициклічних  $\epsilon$ -лактамів включає синтез 5-фтортриазолопіридинового ядра із заміщеним пропановою кислотним бічним ланцюгом і подальше заміщення фтору аміаком або первинним аміном і подальшою конденсацією аміну з бічною групою карбонової кислоти Схеми D. Необхідну вихідну речовину D-1 отримують за допомогою способу, аналогічного послідовності, описаній на Схемі A, в якій N-захищену  $\beta$ - або  $\gamma$ -амінокислоту замінили 4-трет-бутил-2-заміщеним-сукцинатом. Заміщення фтору аміаком або
- 10 первинним аміном дозволяє отримати D-2a ( $\text{R}''' = \text{H}$  або  $\text{Me}$  відповідно). Зазначений трет-бутиловий складний ефір гідролізують, і отриману амінокислоту D-2b циклізують з утворенням D-3. Фахівцю в даній області буде зрозуміло, що відповідний  $\delta$ -лактамі може бути отриманий аналогічним чином із заміщеної маленової кислоти.

## Схема D



15

- [00154] 3,5-Дигідро-1,2,3,5,8b-пентаазааценафтилен-4-он (E-5) і 8,9-дигідро-6H-1,2,6,8,9b-пентаазабензо[cd]азулен-7-он (E-6) отримують, як зображено на Схемі E. Шестичленні сечовини отримують шляхом конденсації гідрозину A-4b з ізоціанатом з отриманням E-2, який
- 20 циклізують з отриманням триазолопіридину E-3, на який впливають аміаком або первинним аміном з отриманням E-4. Циклізація з карбонілдіімідазолом дозволяє отримати сечовину. Послідовність дозволяє забезпечувати селективне введення замісників для кожного атома азоту сечовини. Семичленні сечовини E-8 отримують шляхом конденсації з N-захищеною  $\alpha$ -амінокислотою, яку піддають конденсації з гідрозином і циклізації з отриманням E-6, який перетворюють в сечовину шляхом заміщення фтору, описаного вище. Коли необхідні сполуки, в яких  $\text{R}''$  являє собою метил, необхідні N-метил-N-Вос- $\alpha$ -амінокислоти доступні з комерційних джерел або легко одержувані.
- 25

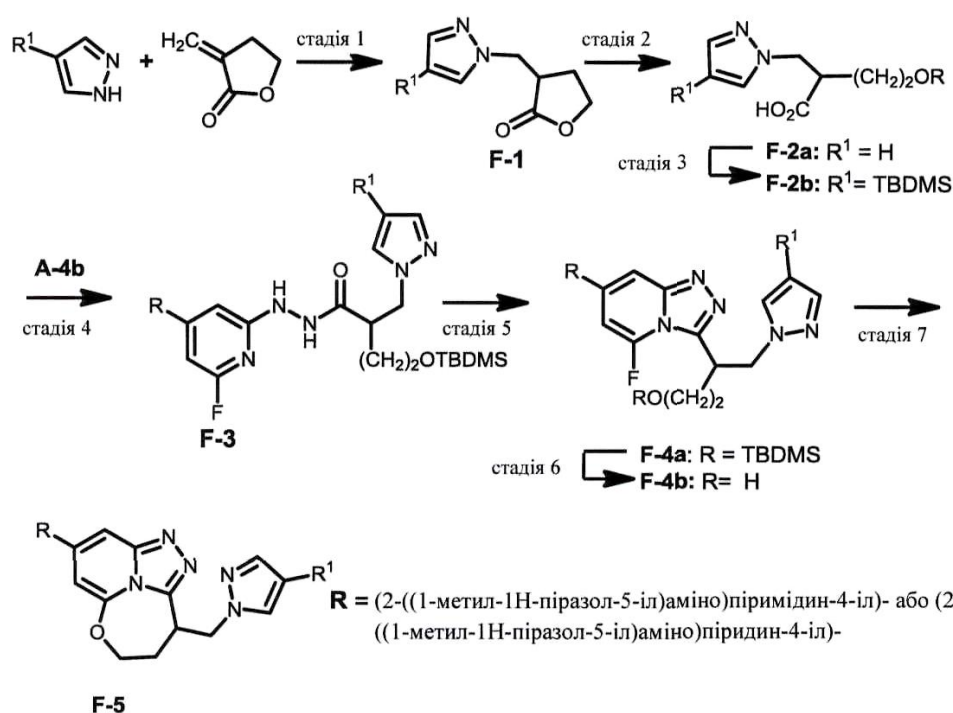


[00155] Трициклічні остови, що містять оксепін можна отримати з відповідних  $\gamma$ -гідроксикарбонових кислот. Сполуки, що містять 1-піразоліл або 1-імідазолільний зв'язок, можуть бути отримані шляхом приєднання по Міхаєлю нуклеофілу до 3-метилендігідрофуран-2(3H)-ону (Схема F, стадія 1).

Алкілування  $\gamma$ -бутиролактону алкілгалогенідами або бензилгалогенідами дозволяє отримати необхідні проміжні сполуки 2-заміщеної-4-гідроксибутанової кислоти. В якості альтернативи, 2-бром- $\gamma$ -бутиролактон може бути заміщений фенолами (Схема G, стадія 1) з отриманням аналогів, в яких замісник при C-9 приєднаний за допомогою простого ефірного зв'язку. Фахівцю в даній області буде відразу очевидно, що приєднання спирту або фенолу до 3-метилендігідрофуран-2(3H)-ону дозволить отримати простий ефір, що містить бокові ланцюги (Таблиця I, I-29) Після захисту гідроксильної групи, конденсації з гідразоном, циклізації з утворенням [1,2,4]тріазоло[4,3-а] піридинового остова, зняття захисту і нарешті заміщення фтору для введення оксепіну реакція продовжується, як описано вище.

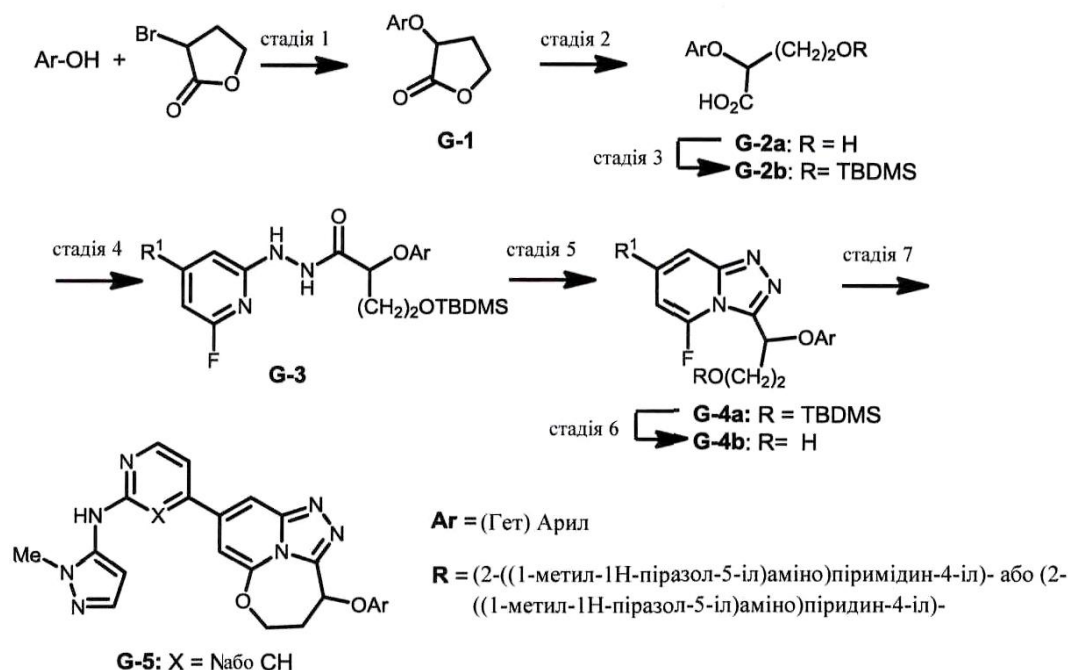


Схема F



[00156] Аналоги 9-арилокси- або гетероарилокси-)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл отримують з необов'язково заміщених 2-арилокси-3-гідроксибутанових похідних або необов'язково заміщених 2-гетероарилокси-3-гідроксибутанових похідних, як зображено на Схемі G.

Схема G



10 [00157] БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ  
 [00158] Визначення дії сполуки формули I на активність ERK можливо за допомогою ряду



прямих і непрямих способів виявлення. Конкретні ілюстративні сполуки, описані в даний заявці, вимірювали на предмет інгібування ними ERK (Біологічний приклад 1). Діапазон зв'язуючої активності щодо ERK складав від менше 1 нМ (наномоль) до приблизно 10 мкМ (мікромоль). Функціональний аналіз на основі клітин (Біологічний приклад 2) використовували для визначення дії інгібіторів ERK на передачу сигналу нижче по каскаду взаємодій шляхом аналізу фосфорилування P90RSK.

[00159] Цитотоксичну і цитостатичну дію ілюстративних сполук формули I вимірювали шляхом розташування лінії проліферованих клітин пухлини ссавця в культуральне клітинне середовище, додавання сполуки формули I, культивування клітин протягом періоду від приблизно 6 годин до приблизно 5 днів; і вимірювання виживаності клітин (Біологічний приклад 2). Були використані аналізи клітин *in vitro* для вимірювання виживаності, тобто проліферації ( $IC_{50}$ ), цитотоксичності ( $EC_{50}$ ).

[00160] ДОЗУВАННЯ І ВВЕДЕННЯ

[00161] У даному винаході запропоновані фармацевтичні композиції або лікарські засоби, що містять сполуки згідно із даним винаходом і щонайменше один терапевтично інертний носій, розріджувач або допоміжну речовину, а також способи застосування сполук згідно із даним винаходом для одержання таких композицій і лікарських засобів. В одному прикладі сполуки формули I з необхідним ступенем чистоти можуть бути отримані шляхом змішання з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, нетоксичними для реципієнтів у дозуваннях і концентраціях, використовуваних у лікарській формі, при температурі повітря або при підходящому рН. рН складу залежить в основному від конкретного застосування і концентрації сполуки, але зазвичай варіює в межах від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполуку Формули I складають в ацетатному буфері при рН 5. В іншому варіанті реалізації сполуки Формули I стерильні. Сполука може зберігатися, наприклад, у формі твердої або аморфної композиції, у формі ліофілізованого складу або у формі водяного розчину.

[00162] Сполуки складають, дозують і вводять способом, згідним з належною медичною практикою. Фактори, які слід враховувати в даному контексті, включають конкретне порушення, що зазнає лікування, важкість порушення, конкретного пацієнта, що зазнає лікування, клінічний стан окремого пацієнта, причину порушення, місце доставки агента, спосіб введення, розклад введення і інші фактори, відомі практикуючим лікарям. "Ефективна кількість" сполуки для введення буде визначена такими міркуваннями, і є мінімальною кількістю, необхідною для інгібування активності ERK. Зазвичай така кількість може бути менше кількості, що є токсичною для нормальних клітин або для пацієнта в цілому.

[00163] Фармацевтична композиція (або склад) для застосування може бути впакована різним чином залежно від способу, використовуваного для введення лікарського засобу. У цілому виріб для поширення включає контейнер, у який депоновано фармацевтичний склад у підходящій формі. Підходящі контейнери добре відомі фахівцям у даній області і включають матеріали, такі як пляшки (пластикові і скляні), саше, ампули, пластикові пакети, металеві циліндри і подібні. Контейнер також може включати комплекс контролю першого розкриття для запобігання недискретного доступу до вмісту впакування. Крім того, на контейнері є етикетка, що описує вміст контейнера. Етикетка також може містити необхідні попередження.

[00164] Можуть бути приготовлені препарати з уповільненим вивільненням. Підходящі приклади препаратів з уповільненим вивільненням включають напівпроникні матриці із твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку формули I, причому зазначені матриці перебувають у формі формованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул. Приклад матриць з уповільненим вивільненням включають поліефіри, гідрогелі (наприклад, полі(2-гідроксіетилметакрилат), або полі(вініловий спирт)), полілактиди, співполімери L-глутамінової кислоти і гама-етил-L-глутамату, нерозкладаваний етиленвінілацетат, розкладавані співполімери молочної кислоти і гліколевої кислоти, такі як LUPRON DEPOT™ (ін'єковані мікросфери, що складаються з співполімера молочної кислоти і гліколевої кислоти і лейпроліду ацетату), і полі-D-(-)-3-гідроксимасляну кислоту.

[00165] Доза для лікування пацієнтів-людей може варіювати від приблизно 0,1 мг до приблизно 1000 мг сполуки формули I. Типова доза може складати від приблизно 1 мг до приблизно 300 мг зазначеної сполуки. Дозу можна вводити один раз на добу (QD), два рази на добу (BID) або більш часто, залежно від фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей, включаючи абсорбцію, розподіл, метаболізм і виведення конкретної сполуки. Крім того, фактори токсичності можуть впливати на дозування і режим введення. При пероральному введенні пігулку, капсулу або таблетку можна приймати всередину щодоби або менш часто протягом певного періоду часу. Режим може бути повторений у ряді циклів терапії.

[00166] Сполуки згідно із даним винаходом можна вводити будь-якими підходящими шляхами,

включаючи пероральне, місцеве (включаючи букальне і сублінгвальне), ректальне, вагінальне, крізьшкірне, парентеральне, підшкірне, інтраперитонеальне, внутрішньолегеневе, інтрадермальне, інтратекальне, епідуральне і інтраназальне, і при необхідності для місцевого впливу, внутрішньосередкове введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперитонеальне і підшкірне введення.

[00167] Сполуки згідно із даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі для введення, наприклад, таблеток, порошків, капсул, розчинів, дисперсій, суспензій, сиропів, спреїв, супозиторіїв, гелів, емульсій, пластирів і т. д. Такі композиції можуть містити компоненти, звичайні для фармацевтичних препаратів, наприклад, розріджувачі, носії, модифікатори pH, підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти і додаткові активні агенти.

[00168] Звичайний склад одержують шляхом змішання сполуки згідно із даним винаходом і носія або допоміжної речовини. Підходящі носії і допоміжні речовини добре відомі фахівцям в даній області і докладно описані, наприклад, в Ansel, H. C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; і Rowe, R. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Склади також можуть включати один або більше буферів, що стабілізують агентів, поверхнево-активних речовин, змочувальних агентів, змазувальних агентів, емульгаторів, суспендуючих агентів, консервантів, антиоксидантів, агентів, що криють, речовин, що скловзають, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, віддушок, ароматизуючих добавок, розріджувачів і інших відомих добавок для забезпечення простоти лікарського засобу (наприклад, сполуки згідно із даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або сприяння одержанню фармацевтичного продукту (тобто лікарського засобу).

[00169] Для перорального введення можуть застосовуватися таблетки, що містять різні допоміжні речовини, такі як лимонна кислота, а також різні дизінтегруючі агенти, такі як крохмаль, альгінова кислота і конкретні комплексні силікати і зв'язучі агенти, такі як сахароза, желатин і камедь. Крім того, для цілей таблетування підходять змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк. Тверді композиції подібного типу також можуть бути використані у формі м'яких і твердих заповнених желатинових капсул. Отже, переважні речовини включають лактозу або молочний цукор і високомолекулярні поліетиленгліколи. Коли для перорального введення бажані водні суспензії або еліксири активна сполука, що міститься в них, може бути об'єднана з різними підсолоджувачами або ароматичними добавками, барвниками або фарбами і, при необхідності, емульгаторами або суспендуючими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

[00170] Прикладом підходящої лікарської форми для перорального введення є таблетка, що містить приблизно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 250 мг або 500 мг сполуки згідно із даним винаходом, складеної із приблизно 90-30 мг безводної лактози, приблизно 5-40 мг кроскармелози натрію, приблизно 5-30 мг полівінілпіролідону (PVP) K30 і приблизно 1-10 мг стеарату магнію.

Подрібнені в порошок інгредієнти спочатку змішують один з одним, а потім змішують із розчином PVP. Отриману композицію можна висушити, гранулювати, змішати зі стеаратом магнію і спресувати у форму таблетки за допомогою стандартного обладнання. Приклад аерозольного складу може бути отриманий шляхом розчинення сполуки згідно із даним винаходом, наприклад, 5-400 мг, у підходящому буферному розчині, наприклад, фосфатному буфері, додавання допоміжної речовини, наприклад, солі, такої як хлорид натрію, при необхідності. Розчин можна відфільтрувати, наприклад, за допомогою 0,2 мікронного фільтра, для видалення домішок і сторонніх включень.

[00171] В одному варіанті реалізації фармацевтична композиція також містить щонайменше один додатковий антипроліферативний агент.

[00172] Варіант реалізації, отже, включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль. Додатковий варіант реалізації включає фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули I, або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм або допоміжною речовиною.

[00173] Додатково в даному винаході запропоновані ветеринарні композиції, що містять щонайменше один активний інгредієнт, визначений вище, разом з його ветеринарним носієм. Ветеринарні носії являють собою речовини, що підходять для мети введення композиції, і можуть являти собою тверді, рідкі або газоподібні речовини, які в іншому випадку інертні або прийнятні у ветеринарії, і сумісні з активним інгредієнтом. Такі ветеринарні композиції можуть бути введені парентерально, перорально або будь-яким іншим бажаним шляхом.

[00174] Комбінована терапія

[00175] Сполуки формули I можна застосовувати самі по собі або в комбінації з іншими терапевтичними агентами для лікування захворювання або порушення, описаних у даний заявці, такого як гіперпроліферативне захворювання (наприклад, ракове захворювання). У конкретних варіантах реалізації сполука формули I об'єднана у фармацевтичний комбінований склад або схему застосування в якості комбінованої терапії з другою сполукою, що має антигіперпроліферативні властивості або підходять для застосування для лікування гіперпроліферативного захворювання (наприклад, ракового захворювання). Зазначена друга сполука фармацевтичного комбінованого складу або схеми застосування переважно має доповнюючу сполуку формули I дією, таким чином, що вони не виявляють негативного впливу одна на одну.

Комбінована терапія може забезпечувати "синергізм" і бути "синергетичною", тобто ефект, що досягається при спільному застосуванні активних інгредієнтів, є більш сильним, ніж сума ефектів, що досягаються при роздільному застосуванні сполук.

[00176] Введення комбінованої терапії можна здійснювати в одночасному або послідовному режимі. При послідовному введенні комбінацію можна вводити за два або більше введення. Комбіноване введення включає спільне введення, із застосуванням окремих складів або одного фармацевтичного складу, і послідовне введення в будь-якому порядку, причому переважно має місце період часу, коли обидва (або всі) активні агенти одночасно виявляють свої біологічні дії.

[00177] Підходящими дозуваннями будь-якого з вищевказаних агентів, що спільно вводяться, є такі, які використовуються на даний час, і які можуть бути зменшені у зв'язку з комбінованою дією (синергією) нового знайденого агента і інших хіміотерапевтичних агентів або способів лікування.

[00178] Таким чином, комбіновані варіанти терапії згідно із даним винаходом включають введення щонайменше однієї сполуки формули I або стереоізомера, геометричного ізомера, таутомера або фармацевтично прийнятної солі і застосування щонайменше одного способу лікування ракового захворювання. Кількості сполуки (сполук) формули I і іншого фармацевтично активного хіміотерапевтичного агента (агентів) і відносного часу введення будуть обрані для досягнення необхідного комбінованого терапевтичного ефекту.

[00179] Вироби

[00180] В іншому варіанті реалізації даного винаходу запропонований виріб, або "набір", що містить речовини, які підходять для застосування для лікування захворювань і порушень, описаних вище. В одному варіанті реалізації зазначений набір містить контейнер, що містить сполуку формули I або її стереоізомер, таутомер або фармацевтично прийнятну сіль. Набір може додатково містити етикетку або інструкцію із застосування на контейнері або при ньому. Термін "інструкція із застосування" застосовується відносно інструкцій, зазвичай включених у комерційні впакування терапевтичних продуктів, що містять інформацію про показання, застосування, дозування, введення, протипоказання і/або попередження, що стосуються застосування таких терапевтичних продуктів. Підходящі контейнери включають, наприклад, пляшки, флакони, шприци, блістерні впакування і т. д. Контейнер може бути складений з різних матеріалів, таких як скло або пластик. Контейнер може містити сполуку формули I або її склад, який є ефективним для лікування стану, і може мати стерильний вхідний отвір (наприклад, контейнер може являти собою пакет або флакон з розчином для внутрішньовенного введення, що має пробку з можливістю проколу голкою для підшкірних ін'єкцій).

Щонайменше один активний агент у композиції являє собою сполуку формули

I. В якості альтернативи або додатково виріб може додатково включати другий контейнер, що містить фармацевтичний розріджувач, такий як бактеріостатична вода для ін'єкцій (BWFI), фосфатно-сольовий буфер, розчин Рінгера і розчин декстрази. Також він може включати інші матеріали, що є бажаними з комерційної і користувацької точок зору, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки і шприци.

[00181] В іншому варіанті реалізації набори підходять для доставки твердих пероральних форм сполуки формули I, таких як таблетки або капсули. Такий набір може включати ряд одиничних лікарських форм. Прикладом такого набору є "блістерне впакування". Блістерні впакування широко відомі в пакувальній промисловості і широко застосовуються для впакування фармацевтичних одиничних лікарських форм.

[00182] Відповідно до одного варіанту реалізації набір може містити (a) перший контейнер зі сполукою формули I, що міститься в ньому; і додатково

(b) другий контейнер із другим фармацевтичним складом, що міститься в ньому, причому зазначений другий фармацевтичний склад містить другу сполуку з антигіперпроліферативною активністю. В якості альтернативи або додатково зазначений набір також може містити третій контейнер, що містить фармацевтично прийнятний буфер, такий як бактеріостатична вода для

ін'єкцій (BWFI), фосфатно-сольовий буфер, розчин Рінгера і розчин декстрази. Також він може включати інші матеріали, що є бажаними з комерційної і користувацької точок зору, включаючи інші буфери, розріджувачі, фільтри, голки і шприци.

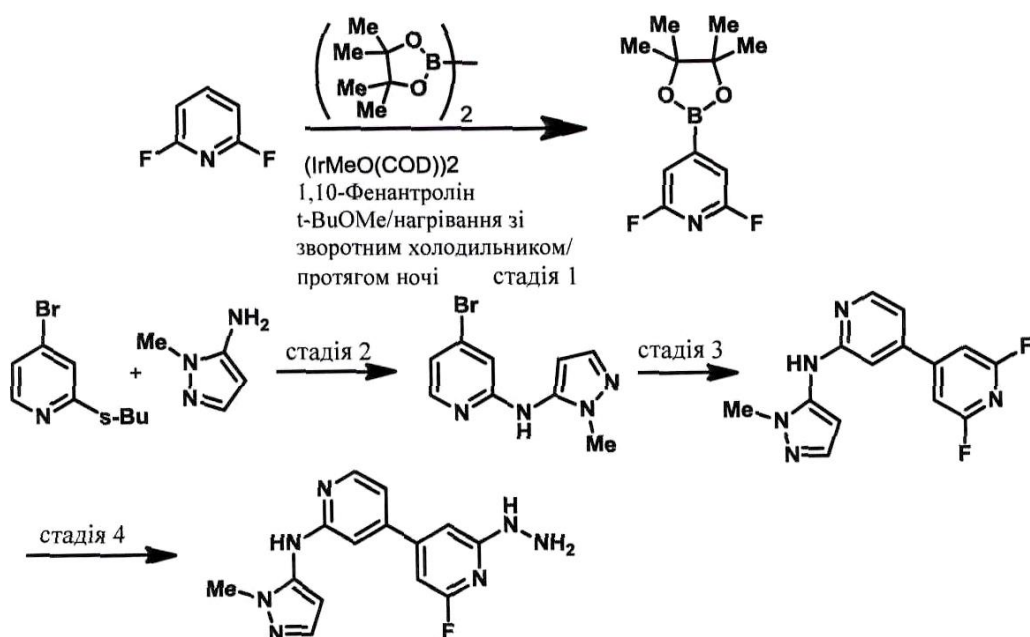
[00183] Наступні приклади ілюструють одержання і біологічну оцінку сполук у рамках об'єму даного винаходу. Приклади і склади, що впливають нижче, надані для забезпечення більш чіткого розуміння даного винаходу фахівцями в даній області і здійснення даного винаходу. Їх не варто розглядати як обмежуючі об'єм даного винаходу, але лише як такі, що ілюструють і представляють даний винахід. Наступні порівняльні приклади ілюструють способи одержання амінів, необхідних для одержання інгібіторів ERK, охоплених у даному винаході.

[00184] Для поділу рацемічних сумішей були використані наступні протоколи хроматографічних методів. Аналітичну хроматографію проводили на UPC2 SFC (Supercritical Fluid Chromatography, Надкритична рідинна хроматографія, HPX) компанії Waters Inc. Концентрації зразків зазвичай складали близько 0,2 мг/мл, і зразки в об'ємі 2 мкл вводили в колонку Chiralpak AS-H 5 мікрон (2,1 x 50 мм) компанії Chiral Technologies Inc. Зразок елюювали градієнтом CO<sub>2</sub>/MeOH (з 0,1 % вмістом вод. NH<sub>3</sub>) (від 5 до 60 % MeOH протягом 2 хвилин) при лінійній швидкості потоку 4 мл/хв. Температуру колонки підтримували на 40 °C, і зворотний тиск складав 120 Бар. Піки детектували за допомогою УФ діод-матричного детектора і характеризували за допомогою детектора Single Quad Mass Spec. Detector (SQD).

[00185] Препаративну СФХ проводили з використанням - Thar 350 SFC компанії Waters Inc. Концентрації зразків зазвичай складали близько 30 мг/мл в MeOH, і зразки в об'ємі 1500 мкл вводили в колонку - Chiralpak AS-H 5 мікрон (30 x 250 мм) компанії Chiral Technologies Inc. Зразок елюювали ізократичним елюентом, що містять градієнт 70 % CO<sub>2</sub> і 30 % MeOH (з 0,1% вмістом вод. NH<sub>3</sub>), при лінійній швидкості потоку 150 мл/хв. Температуру колонки підтримували на 20 °C, і зворотний тиск складав 100 Бар. Піки детектували за допомогою УФ детектора при 240 нм.

[00186] Порівняльний Приклад 1

[00187] 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-амін



[00188] Стадія 1: До суміші 2,6-дифторпіридину (100 г, 0,869 моль) в MTBE (1,0 л) додавали біс(пінаcolato)дибор (250 г, 0,984 моль), біс(1,5-циклооктадієн)ди-μ-метоксидіпіридій(I) (5,00 г) і 1, 10-фенантролін (5,00 г). Суміш перемішували при 70 °C протягом 4 год в струмі газоподібного азоту. Суміш випарювали з отриманням коричневої твердої речовини, яку розчиняли в петролейному ефірі, фільтрували, і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи петролейним ефіром, з отриманням 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (80,0 г, 38,3%) у вигляді твердої білої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub> 400МГц: δ 7,09 (s, 2H), 1,28 (s, 12H).

[00189] Стадія 2: Розчин 4-бром-2-фторпіридину (210 г, 1,2 моль), 1-метил-1Н-піразол-5-іламіну (140 г, 1,44 моль) і трет-бутоксиду натрію (230 г, 2,4 моль) в ДМСО (4 л) нагрівали до 125 °С протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт

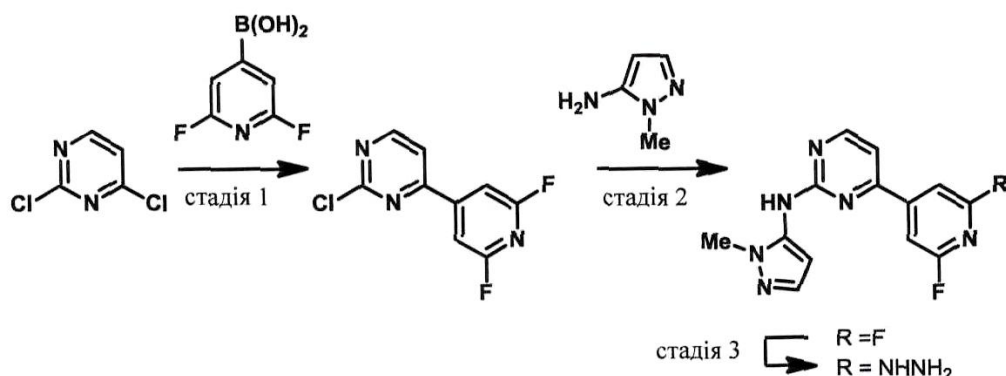
очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом EtOAc/петролейний ефір (продукт елюювали 50 % EtOAc), з отриманням 190 г 4-бром-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-аміну у вигляді твердої жовтої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 400МГц; δ 7,90 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,40-7,50 (m, 1 H), 6,87 (dd, J=5,2, 1,6 Гц, 1 H), 6,56 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 6,09 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 3,61 - 3,77 (m, 3 H).

[00190] Стадія 3: Розчин 4-бром-N-(2-метилпіразол-3-іл) піридин-2-аміну (120 г, 0,476 моль), 2,6-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (1,5 екв., 172 г, 0,714 моль), карбонату цезію (310 г, 0,952 моль) і (dppf)Pd(II)Cl<sub>2</sub> (0,10 екв., 172 г, 0,0476 моль) в MeCN (1 л) і воді (500 мл) дегазовували. Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 4 год. Реакційну суміш фільтрували через CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (продукт елюювали 10 % MeOH), з отриманням 74 г 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміну у вигляді твердої жовтої речовини. <sup>1</sup>H ЯМР CDCl<sub>3</sub> 400МГц; δ 8,30 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,54 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 6,96 (dd, J=5,2, 2,0 Гц, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,94 (s, 2 H), 6,63 (d, J=0,8 Гц, 1 H), 6,20 (d, J=2 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

[00191] Стадія 4: До розчину 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміну (640 мг, 2,228 ммоль) в EtOH (2700 мг, 3,4 мл, 58 ммоль) додавали гідразин (0,196 мл, 197,7 мг, 65 % водний розчин). Реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 6 год. Утворившийся в результаті реакції осад фільтрували з отриманням 468 мг 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміну, який використовували без подальшого очищення.

[00192] Порівняльний Приклад 2

[00193] 4-(2-фтор-6-гідразиніл)піридин-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін



[00194] Спосіб А

[00195] Стадія 1: У флакон поміщали 2,4-дихлорпіримідин (1,4 екв., 1312,6 мг, 8,8106 ммоль), (2,6-дифтор-4-піридил)боронову кислоту (1 г, 6,29 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 екв., 325,60 мг, 0,44053 ммоль) і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 екв., 2870,7 мг, 0,697 ммоль) в MeCN (14 мл) і H<sub>2</sub>O (6 мл), дегазовували N<sub>2</sub>, герметично закривали і нагрівали при 95 °С протягом 3 год. Розчин охолоджували, розбавляли водою і екстрагували EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO 24 г колонка), елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 30 % EtOAc), з отриманням 905 мг 2-хлор-4-(2,6-дифторпіридин-4-іл)піримідину у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[00196] Стадія 2: У флакон поміщали 2-хлор-4-(2,6-дифтор-4-піридил)піримідин (905 мг, 3,9763 ммоль), 2-метилпіразол-3-амін (1,1 екв., 424,8 мг, 4,3739 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 екв., 1943,4 мг, 5,9644 ммоль), ксантифос (0,20 екв., 460,16 мг, 0,79525 ммоль) і Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,10 екв., 364,12 мг, 0,39763 ммоль) в діоксані (12 мл), дегазовували N<sub>2</sub>, герметично закривали і нагрівали при °С протягом 2 год. Додатково додавали Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (180 мг) і ксантифос (230 мг), і продовжували нагрівання протягом 2 год. Розчин фільтрували через CELITE, розділяли між водою (100 мл) і EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO 24 г колонка), елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 50 % EtOAc), з отриманням 455

мг 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну у вигляді твердої жовтої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

[00197] Стадія 3: До суспензії 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (455 мг, 1,263 ммоль) в EtOH (10 мл) по краплях додавали гідразин (3,0 екв., 0,123 мл, 3,788 ммоль). Отриману темну суміш нагрівали при 70 °C протягом 8 год. Розчин охолоджували і концентрували під вакуумом.

Отриману тверду речовину розтирали з H<sub>2</sub>O і висушували з отриманням 254 мг 4-(2-фтор-6-гідразинілпіридин-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну.

[00198] Спосіб В

[00199] Стадія 1: 2-Метилсульфаніл-1H-піримідин-6-он (143 мг, 1,0058 ммоль) і 1-метилпіразол-3-амін (2,0 екв., 2,0115 ммоль) нагрівали при 150 °C протягом 24 год. Розплав розчиняли в ДХМ і вводили в SiO<sub>2</sub> колонку (12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 100 мг 2-((2-метил-2H-піразол-3-іламіно)-3H-піримідин-4-ону.

[00200] Стадія 2: Суміш 2-((2-метилпіразол-3-іламіно)-1H-піримідин-6-ону (1 г, 5,2304 ммоль) і POCl<sub>3</sub> (10 мл, 106,2 ммоль) в MeCN (10 мл) нагрівали у відкритій колбі з конденсатором при 100 °C протягом 2 год. Суміш концентрували під вакуумом, осад розділяли між EtOAc і насич. вод.

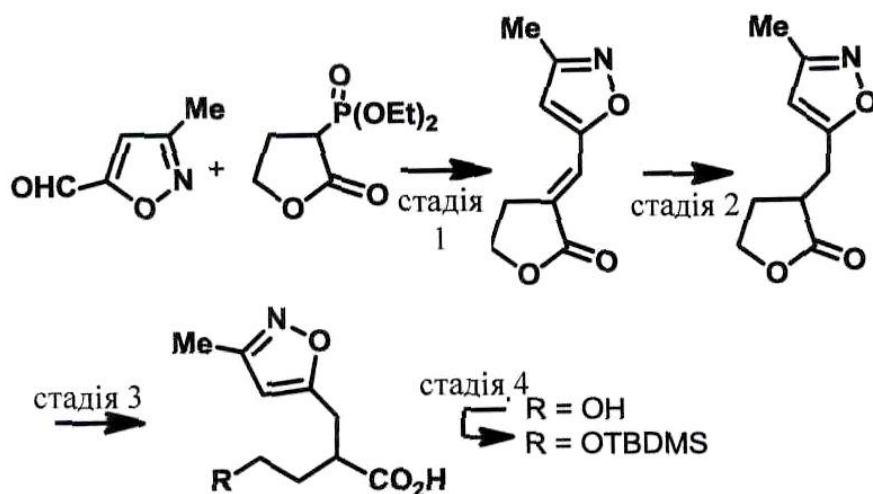
NaHCO<sub>3</sub>. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Осад очищували на SiO<sub>2</sub> колонці (24 г), елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 50% EtOAc), з отриманням 720 мг (4-хлорпіримідин-2-іл)-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub> 400МГц; δ 8,28 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 7,48 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,10 (brs, 1 H), 6,82 (d, J=5,2 Гц, 1 H), 6,30 (d, J=1,2 Гц, 1 H), 3,79 (s, 3 H).

[00201] Стадія 3: У флакон поміщали (2,6-дифтор-4-піридил)боронову кислоту (1,20 екв., 9,16 ммоль), 4-хлор-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін (1,60 г, 7,63 ммоль), (dppf)PdCl<sub>2</sub> (0,08 екв., 0,611 ммоль) і 1 М вод. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,50 екв., 11,4 ммоль, 1,0 моль/л) в MeCN (22 мл), дегазовували, герметично закривали і нагрівали при 95 °C протягом 1,5 год. Суміш розділяли між EtOAc і H<sub>2</sub>O. Органічний шар відокремлювали, промивали сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Осад вводили методом сухого введення в 40 г SiO<sub>2</sub> колонка і елювали 0-100% EtOAc в гептані з отриманням 1,742 г 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну. <sup>1</sup>H ЯМР: CDCl<sub>3</sub> 400МГц; δ 8,62 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 7,55 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,43 (s, 2 H), 7,23 (d, J=5,6 Гц, 1 H), 6,95 (brs, 1 H), 6,36 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 3,84 (s, 3 H); LCMS: (M+H<sup>+</sup>): 289,0

[00202] Стадія 4: До суспензії 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл) піримідин-2-аміну (455 мг, 455 мг, 1,263 ммоль) в EtOH (10 мл) по краплях додавали гідразин (3,0 екв., 123,9 мг, 0,123 мл, 3,788 ммоль). Отриману темну суміш нагрівали при 70 °C протягом 8 год. Реакційну суміш охолоджували, концентрували під вакуумом і розтирали з водою. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали невеликою кількістю EtOH, висушували з отриманням 254 мг 4-(2-фтор-6-гідразинілпіридин-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну.

[00203] Порівняльний Приклад 3

[00204] 3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-((3-метилізоксазол-5-іл)метил)пропанова кислота



[00205] Стадія 1: До розчину 4-метилтіазол-2-карбальдегіду 1,8 г, 14,2 ммоль) в ДХМ (50 мл) при перемішуванні додавали 3- (трифенілфосфораніліден)дигідрофуран-2(3H)-он (9,8 г, 28,4 ммоль,



CASRN 34372-07-5). Суміш перемішували при приблизно 26 °C протягом 1 год.

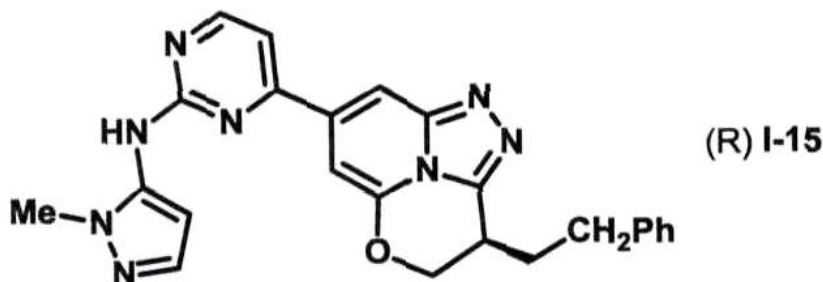
Реакційну суміш концентрували і очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії, елюючи градієнтом петролейний ефір/ $\text{EtOAc}$  (від 5 до 13 %  $\text{EtOAc}$ ), з отриманням (Z)-3-((4-метилтіазол-2-іл)метилен)дигідрофуран-2(3H)-ону (1,35 г, вихід 50 %) у вигляді твердої білої речовини.

5 [00206] Стадія 2: До розчину сполуки (Z)-3-((4-метилтіазол-2-іл)метилен) дигідрофуран-2(3H)-ону (1,35 г, 6,9 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) додавали  $\text{Pd/C}$  (10 %, 100 мг). Суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  (30 psi, 2,04 атм.) при приблизно 26 °C протягом 16 год. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували з отриманням сполуки 3-((4-метилтіазол-2-іл)метил) дигідрофуран-2(3H)-ону (1,3 г, вихід 95 %) у вигляді жовтуватого масла.

10 [00207] Лактонове кільце може бути дегідролізоване в основних умовах, і гідроксильна група отриманої гідроксикислоти може бути силілована трет-бутилдиметилхлорсиланом, як описано в досліді 1.

[00208] Приклад 1

15 [00209] (R)-4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-15)



20 [00210] 2-Бензил-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)пропанова кислота - трет-Бутилдиметилхлорсилан (4,4 г, 2,5 екв., 28,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) по краплях додавали до суміші 2-бензил-3-гідроксипропанової кислоти (2,419 г, 11,41 ммоль, CASRN 6811-98-9) і імідазолу (9,0 г, 57,05 ммоль, 5,0 екв.) в ДМФА (25 мл) і охолоджували до 0-5 °C. Суміш перемішували протягом 24 год., концентрували під вакуумом, і осад розділяли між водою і  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органічні екстракти послідовно промивали водою, 1 % водною лимонною кислотою, водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 4,09 г

25 масляного осаду, який використовували в наступній операції без очищення.  
[00211] Осад додавали до суміші  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,5 г, 2,5 екв., 25 ммоль) у воді (50 мл) і  $\text{MeOH}$  (100 мл). Суміш перемішували протягом 24 год, концентрували під вакуумом, розбавляли водою (120 мл) і двічі екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органічні екстракти відкидали, і водний розчин підкислювали до pH 4 за допомогою лимонної кислоти. Потім суміш екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$ , органічний шар промивали водою, сольовим розчином, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 10,23 г 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси) пропанової кислоти. МС: m/z 295.

30 [00212] Стадія 5 (Схема А): НАТУ (224 мг, 1,15 екв., 0,5783 ммоль) по порціях додавали до суміші 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-ону гідразону (151 мг, 0,5028 ммоль), 2-бензил-3-[трет-бутил (диметил)силіл]оксипропанової кислоти (163 мг, 1,10 екв., 0,5531 ммоль) і TEA (0,21 мл, 3,0 екв., 1,508 ммоль) в ДМФА (3 мл). Суміш перемішували протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували під вакуумом, осад розділяли між водою і  $\text{EtOAc}$ . Органічні екстракти промивали водою, 1% вод. лимонною кислотою, вод.  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)піридин-2(1H)-іліден)пропанегідразиду (329 мг, 96 %), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС: m/z 577.

45 [00213] Стадія 6 - Трифенілфосфіну дибромід (460 мг, 1,055 ммоль, 2,5 екв.) додавали до суміші 2-бензил-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)піридин-2(1H)-іліден) пропанегідразиду (242 мг, 0,42 ммоль) і DIPEA (0,46 мл, 2,635 ммоль, 6,25 екв.) в  $\text{MeCN}$  (6 мл), і розчин нагрівали при 60-80 °C в герметично закритому флаконі протягом 1 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури і потім перемішували з водою (5 мл) протягом 20 хвилин. Суміш концентрували до невеликого об'єму і розділяли між водою і  $\text{EtOAc}$ . Органічні екстракти послідовно промивали 1 % вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, потім висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 12 г  $\text{SiO}_2$  колонці, елюючи градієнтом  $\text{EtOAc}$ /гептан (від 0 до

100 % EtOAc), з отриманням 212 мг (90%) 4-(3-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну. МС: m/z 559.

5 [00214] Стадія 7: BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,18 мл, 1,43 ммоль, 8,0 екв.) додавали до розчину 4-(3-(1-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-фенілпропан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4] триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну (100 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (6 мл). Суміш перемішували протягом 4 год., концентрували під вакуумом, і осад розділяли між вод. NaHCO<sub>3</sub> і EtOAc. Органічні екстракти промивали сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад розтирали з сумішшю гексан/Et<sub>2</sub>O (2:1) і фільтрували з отриманням 64 мг (80 %) 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-фенілпропан-1-олу. МС: m/z 445.

10 [00215] Стадія 8: Спосіб А: Гідрид натрію (288 мг, 7,2 ммоль, 20 екв., 60 % дисперсія в мінеральному маслі) по порціях додавали до розчину 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-фенілпропан-1-олу (160 мг, 0,36 ммоль) в ТГФ (20 мл). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі і потім нагрівали в герметично закритому флаконі при 85 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили насич. вод. NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували MeТГФ. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 12 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 40 мг (26 %) рацемічного 4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну (I-17).

20 [00216] Стадія 8: Спосіб В: біс-(триметилсиліл)амід натрію в ТГФ (1 М, 0,11 мл, 0,11 ммоль) додавали однією порцією до ретельно перемішаного розчину 2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4] триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-фенілпропан-1-олу (22 мг, 0,05 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) при 80 °C. Відразу після додавання суміш гасили 5 % вод. KHSO<sub>4</sub> потім розділяли між водою і EtOAc. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували на 4 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (0-8 % MeOH), з отриманням 9,3 мг (44 %) рацемічного 4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну. МС: m/z 425

30 [00217] 40 мг рацемічної суміші розділяли за допомогою НРХ-хроматографії на хіральному носії. [00218] (R)-4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((R)-I-15): 8,3 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,0, 6,2 Гц, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 14,0, 6,1 Гц, 1H), 3,03 (dd, J = 14,0, 8,3 Гц, 1H); МС: m/z 425; i

35 [00219] (S)-4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((S)-I-15): 8,7 мг <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,56 (dd, J = 11,0, 4,5 Гц, 1H), 4,42 (dd, J = 11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (dd, J = 14,1, 6,2 Гц, 1H), 3,03 (dd, J = 14,0, 8,3 Гц, 1H); МС: m/z 425.

40 [00220] 4-(3-Бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-38) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (6'-фтор-2'-гідразино-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-амін замінив [4-(2-фтор-6-гідразинопіридин-4-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-амін.

45 [00221] 4-(3-(4-Хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-41) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-пропіонова кислота замінила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропанову кислоту.

50 [00222] 4-(3-(4-Фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-44) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-фторбензил)-пропіонова кислота замінила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропанову кислоту.

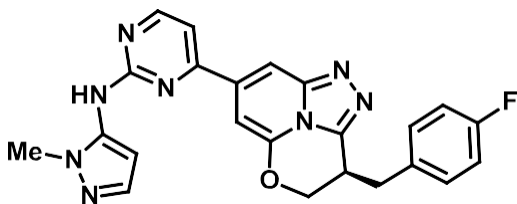
55 [00223] 4-(3-(3-Фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-46) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(3-фтор-4-метоксибензил)-пропіонова кислота замінила 2-бензил-3-[трет-бутил(диметил)силіл]оксипропанову кислоту.

60 [00224] 4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-



[illegible]

[00237] 4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)- N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-44)



5

[00238] Стадія 1: До розчину диметил-2-(4-фторбензил)малонату (1 г, 4,037 ммоль) в ТГФ (10 мл) і воді (10 мл) додавали LiOH (106,36 мг 4,44 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавляли водою і промивали EtOAc (30 мл). Водну фазу підкислювали 1 н. HCl, екстрагували EtOAc (2 x 30 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 818 мг (89,5 %) моноєфіру у вигляді прозорого масла, яке використовували без додаткового очищення: МС m/z 226.

10

[00239] Стадія 2: До льодяного розчину 2-[(4-фторфеніл)метил]-3-метокси-3- оксопропанової кислоти (818 мг, 3,61 ммоль) в IPA (10 мл) в атмосфері N<sub>2</sub> по краплях додавали LiBH<sub>4</sub> в ТГФ (2М, 3,61 мл, 7,23 ммоль) і отриманий розчин перемішували при 0 °С протягом 5 год. Його гасили додаванням 1 н. HCl по краплях, з охолодженням (виділення газу!), поки розчин не ставав кислим.

15

Органічний розчинник видаляли під вакуумом. Водний залишок екстрагували EtOAc (3 x 30 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 740 мг (100%) 2-[(4-фторфеніл)метил]-3-гідроксипропанової кислоти у вигляді прозорої смоли, яку використовували без подальшого очищення: МС m/z 198.

20

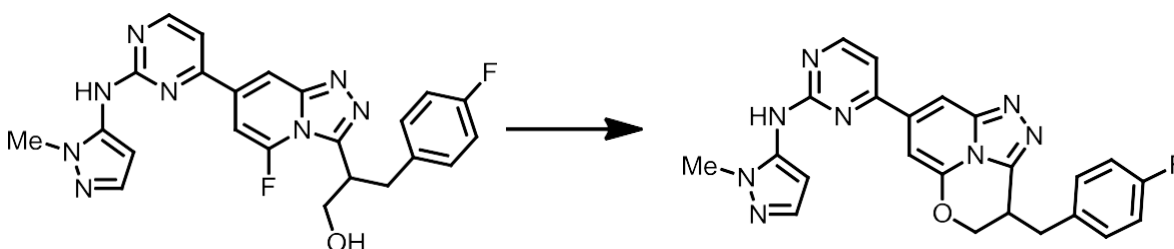
[00240] Стадія 3: Суміш 2-[(4-фторфеніл)метил]-3-гідроксипропанової кислоти (748 мг, 3,77 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилану (3,41 г, 22,64 ммоль) і імідазолу (3,08 г, 45,29 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Її розбавляли водою і екстрагували EtOAc (3 x 30 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (24 г колонка ISCO), елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 50% EtOAc), з отриманням 516 мг (43,7 %) 2-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксиметил]-3-(4-фторфеніл)пропанової кислоти у вигляді прозорого сиропу МС m/z 312.

25

30

[00241] Опосередовану HATU конденсацію 2-[[трет-бутил(диметил)силіл] оксиметил]-3-(4-фторфеніл)пропанової кислоти і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-ону гідразину (стадія 4), опосередковану Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> циклізацію ацилгідразину (стадія 5) і BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> десилілування спирту (стадія 6) проводили у відповідності зі стадіями 5, 6 і 7 Прикладу 1.

35



40

[00242] Стадія 7: До розчину 2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-(4-фторфеніл)пропан-1- олу (93 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали DBU (0,45 мл, 3,01 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім нагрівали при 75 °С протягом 4 год. Додатково додавали DBU (0,45 мл), і розчин нагрівали при 65 °С протягом ночі. Розчин концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO, колонка 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 32,5 мг (36,5 %) I-44 у

45

вигляді твердої жовтої речовини.

[00243] Рацемічний продукт розділяли за допомогою НРХ-хроматографії на хіральній колонці з отриманням:

5 [00244] (R)-4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,58 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 - 3,21 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,0, 7,9 Гц, 1H); МС: m/z 442.

10 [00245] (S)-4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,29 (m, 3H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,58 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 14,1, 7,9 Гц, 1H); МС: m/z 442.

15 [00246] 4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-50) отримували аналогічним чином, за винятком того, що диметил-2-(4-метоксибензил)малонат замінив диметил-2-(4-фторбензил)малонат.

20 [00247] (R)-4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,72 (d, J = 11,5 Гц, 6H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 14,1, 8,4 Гц, 1H); МС: m/z 454.

25 [00248] (S)-4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 11,0, 6,1 Гц, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,72 (d, J = 11,5 Гц, 6H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 14,1, 8,4 Гц, 1H); МС: m/z 454.

30 [00249] 4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-53) отримували аналогічним чином, за винятком того, що диметил-2-(3,4-дифторбензил)малонат замінив диметил-2-(4-фторбензил)малонат.

35 [00250] (R)-4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H); МС: m/z 460.

40 [00251] (S)-4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 3H), 7,19 - 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q, J = 13,4, 9,1 Гц, 3H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H); МС: m/z 460.

45 [00252] 4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-54) отримували аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 диметил-2-(4-фторбензил)малонат замінили диметил-2-(3,4-дифторбензил)малонатом і на стадії 4 6-фтор-4-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-онгідазин замінили 2'-фтор-6'-гідазиніл-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-[4,4'-біпіридин]-2-аміном.

50 [00253] (R)-4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 3H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,97 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H); МС: m/z 459.

55 [00254] (S)-4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,49 - 7,30 (m, 3H), 7,19 - 7,10 (m, 1H),

6,97 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,61 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,45 (dd, J = 11,0, 6,0 Гц, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,27 (q, J = 13,4, 9,1 Гц, 3H), 3,08 (dd, J = 14,1, 7,4 Гц, 1H); МС: m/z 459.

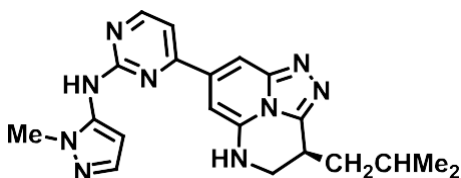
5 [00255] 4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін отримували аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 диметил-2-(4-фторбензил)малонат замінили диметил-2-(4-метоксибензил)малонатом і на стадії 4 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-онгідазин замінили 2'-фтор-6'-гідазиніл-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-[4,4'-біпіридин]-2-аміном.

10 [00256] (R)-4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 3H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,59 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 11,0, 4,4 Гц, 1H), 4,40 (dd, J = 11,0, 6,2 Гц, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,71 (d, J = 18,6 Гц, 6H), 3,35 – 3,22 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 14,1, 8,4 Гц, 1H); МС: m/z 453.

15 [00257] (S)-4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,17 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,54 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,40 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,71 (d, J = 18,7 Гц, 6H), 3,01 – 2,93 (m, 1H); МС: m/z 453.

20 [00258] Приклад 3

[00259] 4-(3-ізобутил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-10)



25

[00260] Стадія 5 (Схема А): НАТУ (338 мг, 0,88 ммоль) додавали до суміші 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-онгідазону (218 мг, 0,72 ммоль), 2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанової кислоти (218 мг, 0,88 ммоль) і ТЕА (0,36 мл, 2,54 ммоль) в ДМФА (6 мл). Суміш перемішували протягом 2 год., концентрували під вакуумом, і осад розділяли між водою і EtOAc. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою, 1 % вод. лимонною кислотою, насич. вод. NaHCO<sub>3</sub>, водою, сольовим розчином, потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 12 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 90 % EtOAc), з отриманням 217 мг (52 %) трет-бутил-N-[2-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-іліден]аміно]карбамоїл]-4-метил-пентил]карбамату. МС: m/z 577.

35

[00261] Стадія 6: Суміш трет-бутил-N-[2-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-іліден]аміно]карбамоїл]-4-метил-пентил]карбамату (217 мг, 0,38 ммоль), DIPEA (0,57 мл, 3,26 ммоль) і Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (611мг, 1,45 ммоль) в MeCN (5 мл) нагрівали в герметично закритому флаконі при 80 °C протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, змішували з водою (5 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Потім суміш розділяли між EtOAc і водою. Органічні екстракти промивали насич. вод.

40

NaHCO<sub>3</sub>, 1% вод. лимонною кислотою, сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 12 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 7 % MeOH), з отриманням 130 мг (70 %) трет-бутил-(2-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-4-метилпентил)карбамату. МС: m/z 510.

45

[00262] Стадія 7: Суміш трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-4-метил-пентил]карбамату (130 мг, 0,26 ммоль) в ТФУ (3 мл, 39,68 ммоль) і ДХМ (3 мл) перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували під вакуумом, осад розтирали з Et<sub>2</sub>O, і Et<sub>2</sub>O зливали. Напівтвердий осад 4-(3-(1-аміно-4-метилпентан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну біс-трифторацетату (168 мг) використовували без подальшого очищення. МС: m/z 410.

50

[00263] Стадія 8: Суміш 4-(3-(1-аміно-4-метилпентан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну біс-трифторацетату (168 мг, 0,26 ммоль) в піридині (8 мл) нагрівали при 110 °C протягом 30 хвилин. Суміш концентрували під вакуумом, і осад перекристалізовували з суміші EtOAc/MeOH з отриманням 86 мг (87 %) рацемічного 4-(3-

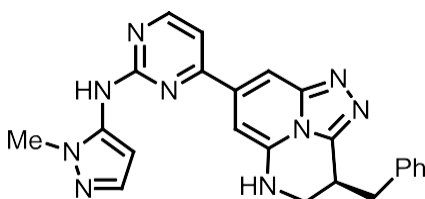
55

ізобутил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-  
іл)піримідин-2-аміну (I-10). МС: m/z 390.

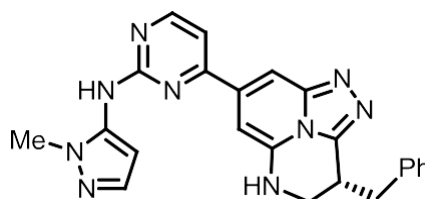
N-(1-метил-1Н-піразол-5-

[00264] Рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної хроматографії з отриманням:

5



(S) I-10



(R) I-10

10 [00265] (S)-4-(3-ізобутил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N- (1-метил-1Н-  
піразол-5-іл)піримідин-2-амін (S)-I-10, 34 мг. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d,  
J = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,38 (d, J =  
1,9 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (ddd, J = 11,8, 5,0, 2,4  
Гц, 1H), 3,49 (dd, J = 7,0, 5,0 Гц, 1H), 3,22 (ddd, J = 11,9, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 1,95 (dq, J = 13,4, 6,7 Гц,  
15 1H), 1,81 (dt, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,49 (dt, J = 13,6, 7,2 Гц, 1H), 1,02 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,96 (d, J =  
6,6 Гц, 3H). МС: m/z 390.

[00266] (R)-4-(3-ізобутил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N- (1-метил-1Н-  
піразол-5-іл)піримідин-2-амін (R)-I-10: 34 мг. МС: m/z 390.

20 [00267] N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5- тетраазааценафтилен-  
7-іл)піримідин-2-амін (I-1) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на  
стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанова кислота замінила 3-((трет-  
бутоксикарбоніл)аміно)-2- фенілпропанову кислоту (CASRN 67098-56-0).

[00268] (R)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-  
тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін ((R) I-1). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,51 (s, 1H),  
25 8,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,23 (m,  
6H), 6,61 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,84 (dd, J = 6,5, 5,0 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 10,3,  
5,4 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 1H). МС: m/z 410

[00269] (S)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-  
тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін ((S) I-1). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d<sub>6</sub>) δ 9,51 (s,  
30 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 5,3 Гц, 1H),  
7,39 – 7,25 (m, 6H), 6,61 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,84 (dd, J = 6,5, 5,0 Гц, 1H),  
3,81 (dd, J = 10,4, 5,2, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,59 – 3,50 (m, 1H). МС: m/z 410.

[00270] 4-(3-бензил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-  
іл)піримідин-2-амін (I-2) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії  
35 5 2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанова кислота замінила N-Вос-3-аміно-2-бензилпропіонову  
кислоту (CASRN 67098-56-0).

[00271] (R)-4-(3-бензил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1- метил-1Н-  
піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((R) I - 2). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J =  
40 5,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,9  
Гц, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H),  
3,77 (ddd, J = 9,6, 4,9, 2,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, J  
= 13,8, 9,5 Гц, 1H). МС: 424.

[00272] (S)-4-(3-бензил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1- метил-1Н-  
піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((S) I-2). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,49 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2  
45 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Гц,  
1H), 7,34 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,54 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,77  
(ddd, J = 9,5, 4,8, 2,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 3,24 – 3,16 (m, 1H), 2,91 (dd, J =  
13,8, 9,5 Гц, 1H). МС: m/z 424.

[00273] (S)-4-(3-ізопропіл-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N- (1-метил-1Н-  
піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-3) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того,  
що на стадії 5 2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили (2S)-2-[[[(1,1-  
диметилетокси)карбоніл]аміно]метил]-3-метилбутановою кислотою, (CASRN 1233517-91-3). <sup>1</sup>Н  
50 ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,58 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Гц,  
1H), 7,53 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H),  
55 3,72 (s, 3H), 3,64 (ddd, J = 12,3, 5,3, 2,3 Гц, 1H), 2,21 (dq, J = 13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,11 – 1,03 (m, 6H).

МС: m/z 376.

[00274] 4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)- N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-5) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(4-хлорфеніл)пропановою кислотою.

[00275] 4-(3-(4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-11) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(4-метоксифеніл)пропановою кислотою (CASRN 683218-95-3).

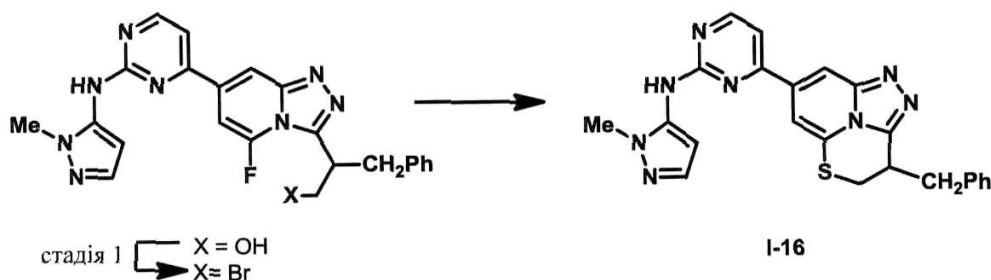
[00276] 4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-12) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(3-фтор-4-метоксифеніл)пропановою кислотою.

[00277] 4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-14) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропановою кислотою (CASRN 1001179-21-0).

[00278] 4-(3-(4-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)- N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-21) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 (R,S)-2-ізобутил-3-(Вос-аміно)пропанову кислоту замінили 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(4-фторфеніл)пропановою кислотою (CASRN 1255099-58-1).

[00279] Приклад 4

[00280] 4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-тіа-1,1,2а<sup>1</sup>-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-16)



[00281] (Схема С) стадія 1: Суміш 2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-фенілпропан-1-олу (85 мг, 0,1912 ммоль), Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (282,5 мг, 3,5 екв., 0,6693 ммоль) і DIPEA (0,267 мл, 8,0 екв., 1,530 ммоль) в MeCN (15 мл) нагрівали в герметично закритому флаконі при 80 °С протягом 3 год. Суміш розділяли між водою і EtOAc. Органічні екстракти послідовно промивали водою, вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Осад очищували на 12 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 7% MeOH), з отриманням 62 мг 4-[3-(1-бензил-2-брометил)-5-фтор-[1,2,4] триазоло[4,3-а] піридин-7-іл]-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну.

[00282] Стадія 2: Суміш 4-[3-(1-бензил-2-брометил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а] піридин-7-іл]-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (62 мг, 0,1222 ммоль) і гідрату сульфонілнатрію (45,7 мг, 5,0 екв., 0,6110 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували під вакуумом, осад розділяли між насич. NaHCO<sub>3</sub> і MeТГФ. Органічні екстракти послідовно промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Осад очищували на 4 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 7 % MeOH), з отриманням 40 мг I-16. Рацемічний продукт розділяли за допомогою НРХ-хроматографії на хіральній колонці.

[00283] Внутрішньомолекулярна циклізація похідних брометилу з вторинним аміном також забезпечує спосіб отримання аналогів третинного аміну в трициклі.

[00284] Рацемічний 4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-17)

[00285] Суміш 4-[3-(1-бензил-2-брометил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (47 мг, 0,093 ммоль) і EtNH<sub>2</sub> (0,12 мл, 1,86 ммоль) в ТГФ нагрівали в герметично закритому флаконі при 75 °С протягом 3 год. Суміш концентрували під вакуумом, і осад очищували на 4 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 %

MeOH), з отриманням 28 мг рацемічного 4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3H-1,1,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну у вигляді жовтої піни. МС: m/z 452. Рацемічний продукт розділяли за допомогою НРХ хроматографії.

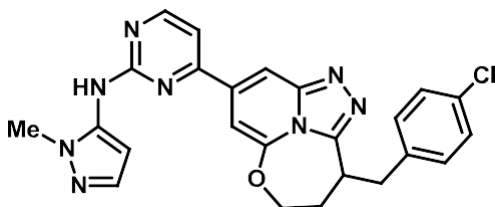
[00286] (S)-4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3H-1,1,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (11 мг) ((S) I-17): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,87 (dq, J = 10,6, 5,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 – 3,30 (m, 5H), 2,93 (dd, J = 13,9, 9,1 Гц, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС: m/z 452.

[00287] (R)-4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3H-1,1,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (11 мг) ((R) I-17): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 4H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 6,59 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,87 (dq, J = 10,8, 5,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,58 – 3,30 (m, 5H), 2,93 (dd, J = 13,9, 9,1 Гц, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Гц, 3H); МС: m/z 452

[00288] Приклад 5

[00289] 4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-36)

I-36



[00290] Розчин O<sup>4</sup>-трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфеніл)метил]бутандіоату (330 мг, 1,055 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) і ТФУ (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували і розбавляли у воді, потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищену 3-[(4-хлорфеніл)метил]-4-метокси-4-оксобутанову кислоту використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

[00291] Стадія 2: До розчину 3-[(4-хлорфеніл)метил]-4-метокси-4-оксобутанової кислоти (270 мг, 1,0519 ммоль) в ТГФ (9,0 мл) при 0 °C додавали BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (1400 мг, 1,6 мл, 3,165 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням метил-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-гідроксибутаноату. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення.

[00292] Стадія 3: Розчин метил-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-гідроксибутаноату (256 мг, 1,0548 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилану (655,7 мг, 4,220 ммоль) і імідазолу (574,6 мг, 0,558 мл, 8,440 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом EtOAc/гептан (продукт елюювали 10% EtOAc).

[00293] Стадія 4: До розчину метил-4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4-хлорфеніл)метил]бутаноату (376 мг, 1,053 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) і воді (4,0 мл) додавали LiOH·H<sub>2</sub>O (86 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували, потім розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення.

[00294] Стадія 5: До розчину 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляної (1,2 екв., 313,5 мг, 0,9990 ммоль), НАТУ (1,2 екв., 387,6 мг, 0,9990 ммоль) і DIPEA (2 екв., 215,2 мг, 0,290 мл, 1,665 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл) піримідин-2-амін (250 мг, 0,8325 ммоль). Отриману темну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш гасили 1 н.

NaHCO<sub>3</sub>, розбавляли великою кількістю води і екстрагували EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO, колонка 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 283 мг 4-[трет-бутил

(диметил)силіл]окси-2-[(4- хлорфеніл)метил]-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]- 2-піридил]бутангідразида у вигляді твердої жовтої речовини.

[00295] Стадія 6: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4- хлорфеніл)метил]-N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]- 2-піридил]бутангідразида (198 мг, 0,3167 ммоль) в MeCN (12,0 мл) додавали DIPEA (372,1 мг, 0,501 мл, 2,850 ммоль) і Ph<sub>3</sub>PCl<sub>2</sub> (323,0 мг, 0,9501 ммоль).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою, потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом.

Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (продукт елюювали 5 % MeOH).

[00296] Стадія 7: До розчину 4-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-[(4-хлорфеніл)метил]пропіл]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2- метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (110 мг, 0,1812 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) додавали BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (123,6 мг, 0,1102 ммоль, 0,8709 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Неочищений продукт концентрували і очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (продукт елюювали 10 % MeOH).

[00297] Стадія 8: До розчину 4-(4-хлорфеніл)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутан-1-олу (70 мг, 0,1420 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) додавали NaN (34,08 мг, 0,8521 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, потім нагрівали до 60 °C протягом 1 год.

Реакційну суміш гасили водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (продукт елюювали 5 % MeOH), і нарешті розділяли за допомогою хіральної СЕХ.

[00298] (S) I-36: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 – 9,47 (s, 1H), 8,63 – 8,53 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 – 8,19 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,69 – 7,59 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 7,07 – 6,98 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,34 – 6,23 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,56 (ddd, J = 12,2, 6,6, 4,0 Гц, 1H), 4,53 – 4,39 (ddd, J = 12,1, 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,95 – 3,80 (tt, J = 9,9, 5,3 Гц, 1H), 3,74 – 3,67 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (dd, J = 13,7, 5,2 Гц, 1H), 3,19 – 3,07 (dd, J = 13,8, 8,9 Гц, 1H), 2,28 – 2,14 (dt, J = 15,6, 5,3 Гц, 1H), 2,12 – 1,95 (ddd, J = 18,9, 9,4, 4,3 Гц, 1H).

[00299] (R) I-36: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,59 – 9,46 (s, 1H), 8,62 – 8,54 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 – 8,19 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,26 (m, 5H), 7,05 – 6,96 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,33 – 6,20 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,67 – 4,56 (ddd, J = 12,4, 6,7, 4,0 Гц, 1H), 4,52 – 4,41 (ddd, J = 12,0, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 3,95 – 3,81 (tt, J = 9,7, 5,3 Гц, 1H), 3,75 – 3,67 (s, 3H), 3,66 – 3,57 (dd, J = 13,8, 5,3 Гц, 1H), 3,17 – 3,08 (dd, J = 13,8, 8,9 Гц, 1H), 2,28 – 2,14 (m, 1H), 2,13 – 1,95 (m, 1H).

[00300] 4-(9-(4-Фторбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,1,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-58) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 O<sup>4</sup>- трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфеніл)метил]бутандіоат замінили O<sup>4</sup>-трет- бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-фторфеніл)метил]бутандіоатом.

[00301] 4-(9-(3-Фтор-4-метоксибензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,1,2a<sup>1</sup>- триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-59) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 O<sup>4</sup>- трет-бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфеніл)метил]бутандіоат замінили O<sup>4</sup>-трет- бутил-O<sup>1</sup>-метил 2-[(3-фтор-4-метоксифеніл)метил]бутандіоатом.

[00302] 4-(9-((Бензилокси)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-29) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1, O<sup>4</sup>-трет-бутил O<sup>1</sup>-метил 2-[(4-хлорфеніл)метил]бутандіоату замінили 2-бензилоксиметил-4- (трет-бутилдиметилсиланілокси)-масляною кислотою.

[00303] 4-(9-(2-Хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-30) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 4- (трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну замінили 4-(трет- бутилдиметилсиланілокси)-2-(2-хлорбензил)-масляною кислотою і (6'-фтор-2'-гідразино-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-амін замінив [4-(2- фтор-6-гідразинопіридин-4-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-амін.

[00304] N-(1-Метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-(3,3,3-трифторпропіл)-8,9-дигідро-7H- 6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>- триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (I-102) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 2-(трет- бутилдиметилсиланілоксиметил)-5,5,5-трифторпентанова кислота замінила 4- (трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну.

[00305] N-(1-Метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-



триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-амін (I-103) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-пентанова кислота замінила 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну і (6'-фтор-2'-гідразино-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-амін замінив [4-(2-фтор-6-гідразинопіридин-4-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-амін.

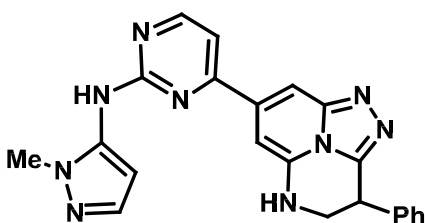
[00306] N-(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (I-104) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-пентанова кислота замінила 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну.

[00307] N-(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (I-106) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-етил]-4,4,4-трифтормасляна кислота замінила 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну.

[00308] 4-(9-Ізобутил-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-107) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 5 2-[2-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-етил]-4-метилпентанова кислота замінила 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-хлорбензил)-масляну.

[00309] Приклад 6

[00310] N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піридин-2-амін (I-4)



I-4

[00311] Стадія 1: До розчину 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміну (Порівняльний Приклад 1, 128 мг, 0,4277 ммоль) в ДМФА (6,0 мл) додавали DIPEA (111,7 мг, 0,150 мл, 0,8553 ммоль), 3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілпропіонову кислоту (151 мг, 0,5560 ммоль) і HATU (234,7 мг, 0,5987 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували EtOAc.

Об'єднані органічні шари висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeON/ДХМ (продукт елюювали 10 % MeOH), з отриманням 203 мг трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]-4-піридил]-2-піридил]гідразино]-3-оксо-2-фенілпропіл]карбамату.

[00312] Стадія 2: До суміші трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]-4-піридил]-2-піридил]гідразино]-3-оксо-2-фенілпропіл]карбамату (203 мг, 0,3714 ммоль), Ph<sub>3</sub>P (147,6 мг, 0,5571 ммоль) і TMSN<sub>3</sub> (45,04 мг, 0,0521 мл, 0,3714 ммоль) в ТГФ (3,5 мл) додавали DEAD (114,1 мг, 0,10 мл, 0,5571 ммоль). Реакційну суміш перемішували 15 хвилин, потім концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub>, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (елюювали 7 % MeOH), з отриманням 87 мг трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]-4-піридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-2-фенілетил]карбамату.

[00313] Стадія 3: До розчину трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]-4-піридил]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-2-фенілетил]карбамату (86 мг, 0,1627 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) додавали ТФУ (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і промивали складним ефіром. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення.

[00314] Стадія 4: Розчин 4-[3-(2-аміно-1-фенілетил)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміну (70 мг, 0,1634 ммоль) в піридині (6,0 мл) нагрівали при 100 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували і очищували за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, і рацемічну суміш розділяли за допомогою хіральної хроматографії.

[00315] Пік 1 (S) I-4: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,91 – 8,85 (s, 1H), 8,23 – 8,18 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,96 – 7,89 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 6H), 7,15 – 7,10 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,04 – 6,99 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,30 – 6,25 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,16 – 6,11 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 4,87 – 4,79 (dd, J = 6,6, 5,0 Гц, 1H), 3,85 – 3,77 (ddd, J = 11,8, 5,0, 2,2 Гц, 1H), 3,73 – 3,67 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (ddd, J = 12,0, 6,7, 2,0 Гц, 1H).

[00316] Пік 2 (R)-I-4:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  8,90 – 8,86 (s, 1H), 8,22 – 8,18 (d,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7,95 – 7,89 (t,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 6H), 7,14 – 7,11 (dd,  $J = 5,3, 1,6$  Гц, 1H), 7,04 – 7,00 (d,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,29 – 6,25 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 6,15 – 6,11 (d,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 4,86 – 4,80 (dd,  $J = 6,5, 5,0$  Гц, 1H), 3,85 – 3,78 (ddd,  $J = 12,0, 5,0, 2,3$  Гц, 1H), 3,73 – 3,67 (s, 3H), 3,60 – 3,52 (ddd,  $J = 12,0, 6,7, 2,0$  Гц, 1H).

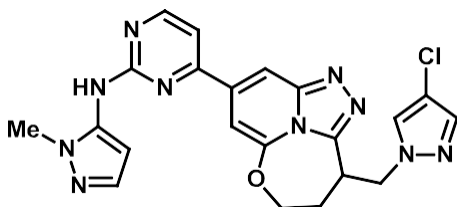
[00317] 4-(3-бензил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-7) 3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілпропіонової кислоти може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілпропіонову кислоту замінили  $\alpha$ -[[[(1,1-диметилетокси)карбоніл]аміно]метил]-бензил-3-пропановою кислотою (CASRN 26250-90-8).

[00318] 4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-8) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 3-трет-бутоксикарбоніламіно-2-фенілпропіонову кислоту замінили 2-(Вос-амінометил)-3-(4-хлорфеніл)-пропановою кислотою (CASRN 626220-65-3)

[00319] Приклад 7

[00320] 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-42)

I-42



[00321] Стадія 1 (Схема F): Суміш 4-хлорпіразолу (2,66 г, 24,6 ммоль), 3-метилендигідро-2(3H)-фуранону (2,16 г, 22 ммоль) і 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (335 мг, 2,2 ммоль) в MeCN (30 мл) перемішували протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом. Осад розділяли між складним ефіром і 1 % вод. лимонною кислотою. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 4,9 г неочищеного 3-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)дигідрофуран-2(3H)-ону, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС:  $m/z$  201

[00322] Стадія 2: Суміш 3-((4-хлорпіразол-1-іл)метил)тетрагідрофуран-2-ону (4,9 г, 22 ммоль) і вод. LiOH (1,0 M, 44 мл, 44 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемішували в герметично закритому флаконі при 50 °C протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, нейтралізували 4 н. вод. HCl (11 мл, 44 ммоль), доводили рН до 4 і концентрували досуха під високим вакуумом з отриманням суміші 2-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-4-гідроксибутанової кислоти і хлориду літію, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС:  $m/z$  219.

[00323] Стадія 3: трет-Бутилхлордиметилсилан (11,61 г, 77 ммоль) в ДХМ (20 мл) по краплях додавали до неочищеної суміші 2-((4-хлорпіразол-1-іл)метил)-4-гідроксибутанової кислоти і LiCl з стадії 2 і потім додавали імідазол (13,480 г, 198 ммоль) в ДМФА (30 мл). Суміш перемішували протягом 36 год., потім концентрували під вакуумом. Осад розділяли між сумішшю EtOAc/Et<sub>2</sub>O і водою. Органічні екстракти послідовно промивали 1 % вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)бутанової кислоти у вигляді маслянистого осаду (5,01 г, 68%), який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС:  $m/z$  333.

[00324] Стадія 4: HATU (2,52 г, 6,49 ммоль) додавали до суміші 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-((4-хлорпіразол-1-іл)метил)бутанової кислоти (2,0 г, 5,41 ммоль), [4-(2-гідразінопіридин-4-іл)-піримідин-2-іл]-2-метил-2H-піразол-3-іл)-аміну (1,52 г, 5,41 ммоль) і TEA (1,13 мл, 8,11 ммоль) в ДМФА (20 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, концентрували під вакуумом, і осад розділяли між EtOAc і водою. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою, вод.  $\text{NaHCO}_3$ , 1 % вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом.

Осад очищували на 40 г  $\text{SiO}_2$  колонці, елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 70 % EtOAc), з отриманням 2,457 г (74 %) 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-N'-(6-фтор-2'-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)-[4,4'-біпіридин]-2(1H)-іліден)бутангідразиду. МС:  $m/z$  614

[00325] Стадія 5:  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$  (5,07 г, 12 ммоль) по порціях додавали до суміші 4- [трет-

- бутил(диметил)силіл)окси-2-[(4-хлорпіразол-1-іл)метил]-n-[(z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]-4-піридин]-1H-піридин-2-іліден]аміно]бутанаміду (2457 мг, 4 ммоль) і DIPEA (5,60 мл, 32 ммоль) в MeCN (20 мл) в інертній атмосфері. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. До зазначеної суміші додавали воду (5 мл), і після перемішування протягом 20 хвилин суміш концентрували під вакуумом. Осад розділяли між водою і EtOAc. Органічні екстракти послідовно промивали водою, 1 % вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням суміші 4-(3-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-хлор-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-аміну і оксиду трифенілфосфіну, яку використовували на наступній стадії без розділення. МС: m/z 596
- [00326] Стадія 6 & 7: TBAF в ТГФ (1М, 10 мл, 10 ммоль) додавали до розчину 4-(3-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(4-хлор-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-аміну (4,0 ммоль) в ТГФ (30 мл). Суміш перемішували протягом 3 год., концентрували, і осад розділяли між MeTGF і водою. Органічні екстракти тричі промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 80 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 1,40 г (76%) рацемічного 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-аміну (I-42) у вигляді жовтої піни. МС: m/z 462 Рацемічний продукт розділяли за допомогою HPX хроматографії.
- [00327] (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((R) I-42): 35 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,0, 8,0, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 - 2,03 (m, 2H). МС: m/z 463.
- [00328] (S)-4-(9-((4-Хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((S) I- 42): 39 мг. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,5 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,24 - 2,02 (m, 2H). МС: m/z 463.
- [00329] (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін ((R) I-47) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4 [4-(2-гідразінопіридин-4-іл)-піримідин-2-іл]-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-аміну замінили (2'-гідразіно-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-аміном. Рацемічну суміш можна розділити за допомогою HPX хроматографії. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,63 (ddt, J = 9,6, 8,3, 4,1 Гц, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,1, 3,5 Гц, 1H), 4,11 (tt, J = 8,6, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,24 - 2,03 (m, 2H); МС: m/z 462.
- [00330] N-(1-Метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (I-73) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 використовували 4-трифторметилпіразол замість 4-хлорпіразолу з отриманням рацемічної I-73, яку розділяли за допомогою хроматографії на хіральному носії.
- [00331] (S)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл) метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2- амін ((S) I-73). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, J = 12,0, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,18 (tt, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 2H). МС: m/z 497.
- [00332] (R)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл) метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-амін ((R) I-73). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 2H), 4,51 (ddd, J = 12,1, 7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,19 (tt, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,25 - 2,08 (m, 2H). МС: m/z 497.
- [00333] N-(1-Метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл) метил)-8,9-дигідро-

7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піридин-2-амін (І-89) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 використовували 4-трифторметилпіразол замість 4-хлорпіразолу і на стадії 4 використовували 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил-N-(2-метилпіразол-3-іл) піридин-2-амін замість 4-(2-фтор-6-гідразинілпіридин-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну.

[00334] (R)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл) метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піридин-2-амін ((R) І-89) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 2H), 4,52 (ddd, J = 12,1, 7,9, 3,8 Гц, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28 – 2,04 (m, 2H). МС: m/z 496

[00335] (S)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл) метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піридин-2-амін ((S) І-89) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО d<sub>6</sub>) δ 8,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,21 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,78 – 4,59 (m, 2H), 4,52 (ddd, J = 12,1, 7,9, 3,8 Гц, 1H), 4,17 (tt, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28-205 (m, 2H). МС: m/z 496

[00336] 4-(9-((4-циклопропіл-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (І-56) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 використовували 4-циклопропілпіразол замість 4-хлорпіразолу, з отриманням рацемічної І-56, яку розділяли за допомогою хроматографії на хіральному носії.

[00337] (R)-4-(9-((4-циклопропіл-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((R) І-56) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 0,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,85 (dd, J = 13,8, 4,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 3H), 4,07 (tt, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 – 1,96 (m, 2H), 1,66 (tt, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 2H), 0,50 – 0,36 (m, 2H).. МС: m/z 496 МС: m/z 469

[00338] (S)-4-(9-((4-циклопропіл-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін ((S) І-56) <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 0,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,85 (dd, J = 13,8, 4,9 Гц, 1H), 4,68 – 4,41 (m, 3H), 4,07 (tt, J = 8,8, 5,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,22 – 1,96 (m, 2H), 1,66 (tt, J = 8,4, 5,1 Гц, 1H), 0,86 – 0,71 (m, 2H), 0,50 – 0,36 (m, 2H). МС: m/z 469.

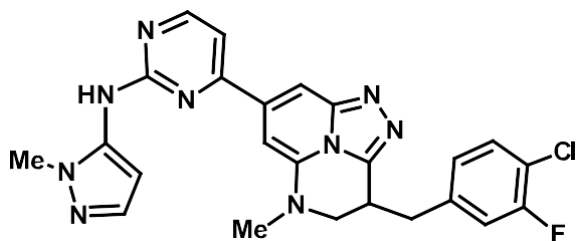
[00339] N-(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (І-92) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4 4- [трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4-хлорпіразол-1-іл)метил]бутанову кислоту замінили 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-масляною кислотою.

[00340] N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((3-метилізоксазол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (І-93) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4 4- [трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4-хлорпіразол-1-іл)метил]бутанову кислоту замінили 4-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(3-метил-ізоксазол-5-ілметил)-масляною кислотою.

[00341] N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-метилтіазол-2-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (І-109) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4 4- [трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4-хлорпіразол-1-іл)метил]бутанову кислоту замінили 4-(трет-Бутилдиметилсиланілокси)-2-(4-метилтіазол-2-ілметил)-масляною кислотою.

[00342] Приклад 8

[00343] 4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (І-32)



[00344] Стадія 1 до розчину 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанової кислоти (268 мг, 0,8077 ммоль) в ТГФ (6 мл), охолодженої на льодяній бані, додавали MeI (10 екв., 1,146 г, 0,5030 мл, 8,077 ммоль) і потім по порціях додавали NaH (4 екв., 129,2 мг, 3,231 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі). Отриману суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO<sub>3</sub>, розбавляли водою (10 мл) і промивали EtOAc. Водний шар підкислювали 1н. HCl, екстрагували EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт використовували без подальшого очищення.

[00345] Стадія 2: До розчину 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанової кислоти (1,3 екв., 149,7 мг, 0,4329 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали HATU (1,5 екв., 193,8 мг, 0,4995 ммоль) і 4-(2-фтор-6-гідазино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін (100 мг, 0,3330 ммоль) і потім DIPEA (2 екв., 86,08 мг, 0,116 мл, 0,6660 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Зазначений розчин розбавляли водою, екстрагували EtOAc (2 x 15 мл), висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO, колонка 12г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5% MeOH), з отриманням 194 мг трет-бутил-N-[2-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]гідазино]-3-оксопропіл]-N-метилкарбамату у вигляді жовтої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

[00346] Стадія 3: До розчину трет-бутил-N-[2-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]гідазино]-3-оксопропіл]-N-метилкарбамату (190 мг, 0,3025 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали Ph<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> (3 екв., 390,9 мг, 0,9075 ммоль) і потім DIPEA (5 екв., 0,264 мл, 1,512 ммоль), і реакційну суміш нагрівали при 70 °C протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3 x 10 мл). Об'єднані екстракти EtOAc промивали 0,5 % лимонною кислотою, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO, колонка 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 200 мг трет-бутил-N-[3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]пропіл]-N-метилкарбамату у вигляді жовтого масла.

[00347] Стадія 4: До розчину трет-бутил-N-[3-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]пропіл]-N-метилкарбамату (200 мг, 200 мг, 0,3278 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФУ (0,8 мл), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і використовували без подальшого очищення.

[00348] Стадія 5: Розчин 4-[3-[1-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-2-(метиламіно)етил]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (170 мг, 0,3334 ммоль) в піридині (4 мл) нагрівали при 100 °C протягом 1 год., охолоджували і концентрували під вакуумом з отриманням I-32. Продукт очищували за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою і розділяли на хіральній колонці для НРХ.

[00349] 4-(3-бензил-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-9) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що стадію 1 пропустили, і на стадії 2 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанову кислоту замінили N-Вос-N-метилфенілаланіном (CASRN 64623-83-8).

[00350] 4-(3-(4-хлорбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-13) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанову кислоту замінили 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлорфеніл)пропановою кислотою.

[00351] Пік 1 (R) I-13 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,89 – 8,82 (s, 1H), 8,23 – 8,14 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,27 – 7,23 (s, 1H), 7,19 – 7,14 (dd, J = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,12 – 7,07 (s, 1H), 6,31 – 6,24 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,14 – 6,07 (s, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (s, 3H), 3,51 –

3,44 (dd, J = 11,9, 5,1 Гц, 1H), 3,43 – 3,33 (dd, J = 13,8, 5,6 Гц, 1H), 3,11 – 3,04 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (dd, J = 13,9, 8,6 Гц, 1H).

[00352] Пік 2 (S) І-13  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 – 8,82 (s, 1H), 8,23 – 8,16 (dd, J = 5,2, 0,7 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 5H), 7,28 – 7,23 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,20 – 7,13 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,13 – 7,07 (dd, J = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 6,30 – 6,25 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,14 – 6,06 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 3,93 – 3,83 (tt, J = 7,6, 5,5 Гц, 1H), 3,72 – 3,67 (s, 3H), 3,51 – 3,44 (dd, J = 11,9, 5,1 Гц, 1H), 3,42 – 3,35 (dd, J = 13,9, 5,6 Гц, 1H), 3,10 – 3,03 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (dd, J = 13,9, 8,6 Гц, 1H).

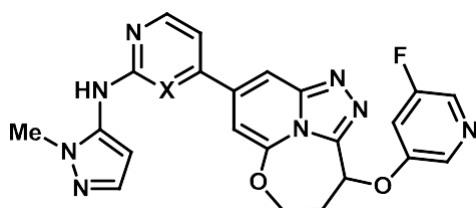
[00353] 4-(3-(4-метоксибензил)-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-18) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанову кислоту замінили 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-метоксифеніл)пропановою кислотою, і на стадії 2 4-(2-фтор-6-гідразіно-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін замінили (2'-гідразіно-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2H-піразол-3-іл)-аміном.

[00354] 4-(3-ізобутил-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-20) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що стадію 1 пропускали, і на стадії 2 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанову кислоту замінили N-Вос-N-метиллейцином (CASRN 13734-32-2).

[00355] 4-(3-(4-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-І-42піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-31)) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-хлор-3-фторфеніл)пропанову кислоту замінили 2-[[трет-бутоксикарбоніл(метил)аміно]метил]-3-(4-фторфеніл)пропановою кислотою.

[00356] Приклад 9

[00357] 4-(9-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-91)



I-91

[00358] (Схема G) Стадія 1: До розчину 5-фторпіридин-3-олу (1,02 г, 9,00 ммоль) в ДМФА (30 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,25 екв.), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. По краплях додавали  $\alpha$ -бром- $\gamma$ -лактон (1,35 г, 1350 мг, 0,775 мл, 8,18 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних. Розчин розбавляли водою (100 мл), екстрагували EtOAc (3 x 80 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії на 40 г колонці ISCO, елюючи градієнтом EtOAc/ДХМ (від 0 до 20 % EtOAc), з отриманням 0,795 г 3-[(5-фтор-3-піридил)окси]тетрагідрофуран-2-ону у вигляді твердої білої речовини.

[00359] Стадія 2: До розчину 3-[(5-фтор-3-піридил)окси]тетрагідрофуран-2-ону (795 мг, 4,0323 ммоль) в MeOH (12 мл) і ТГФ (4 мл) додавали 1 M LiOH (1,2 екв., 4,84 мл, 4,8387 ммоль, 1,00 M), і розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин концентрували під вакуумом, розбавляли водою, підкислювали 1 н. HCl і екстрагували EtOAc (3 x 30 мл). До водної фази додавали сіть, і сольовий розчин екстрагували 10 % MeOH/EtOAc (2 x 30 мл).

Об'єднані органічні екстракти висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з отриманням 0,47 г 2-[(5-фтор-3-піридил)окси]-4-гідроксибутанової кислоти у вигляді брудно-білої твердої речовини.

[00360] Стадія 3. До розчину 2-[(5-фтор-3-піридил)окси]-4-гідроксибутанової кислоти (0,47 г, 470 мг, 2,2 ммоль) в ДМФА (8 мл,) додавали трет-бутилхлордиметилсилан (3 екв., 1000 мг, 6,6 ммоль) і імідазол в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 екв., 760 мг, 11 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин розбавляли водою і екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 1,04 г 4-[трет-бутил(диметил) силіл]окси-2-[(5-хлор-3-піридил)окси]бутанової кислоти у вигляді прозорого сиропу, який використовували без подальшого очищення.

- [00361] Стадія 4: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(5-хлор-3-піридил)окси]бутанової кислоти (1,5 екв., 863,9 мг, 2,498 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали НАТУ (1,5 екв., 969,0 мг, 2,498 ммоль), 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін (500 мг, 1,665 ммоль) і DIPEA (2 екв., 0,581 мл, 3,330 ммоль) в зазначеній послідовності, і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3 x 30 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували на 24 г SiO<sub>2</sub> колонці ISCO, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 637 мг 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси- N'-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]-2-[(5- фтор-3-піридил)окси]бутангідразиду у вигляді світло-жовтої твердої речовини.
- [00362] Стадія 5: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-N'-[6-фтор-4-[2- [(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]-2-[(5-фтор-3-піридил) окси]бутангідразиду (444 мг, 0,7258 ммоль) в MeCN (12 мл) додавали Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (3 екв., 937,9 мг, 2,178 ммоль) і DIPEA (4 екв., 0,506 мл, 2,903 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Його розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, концентрували на CELITE і очищували на 24 г SiO<sub>2</sub> колонці ISCO, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ, з отриманням 311 мг 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-[(5-фтор-3-піридил)окси]пропан-1-олу у вигляді твердої жовтої речовини.
- [00363] Стадія 6: До суспензії 4-[3-[3-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-1-[(5- фтор-3-піридил)окси]пропіл]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл]-N-(2- метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (310 мг, 0,5221 ммоль) в ДХМ (10 мл) додавали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (6 екв., 444,6 мг, 0,3963 мл, 3,133 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO<sub>3</sub>, фази розділяли, і водний розчин екстрагували EtOAc (2 x 20 мл). Об'єднані екстракти висушували, фільтрували, концентрували під вакуумом з отриманням 198 мг 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-[(5-фтор-3-піридил)окси] пропан-1-олу у вигляді твердої жовтої речовини.
- [00364] Стадія 7: До суміші 3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-[(5-фтор-3-піридил)окси] пропан-1-олу (198 мг, 0,4130 ммоль) в ТГФ (20 мл) додавали NaN (8 екв., 132,2 мг, 3,304 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, потім нагрівали при 65 °C протягом 1 год. Додавали ще два екв. NaN і нагрівали при 70 °C протягом 1 год., що призводило до повного перетворення. Реакційну суміш гасили декількома краплями води, концентрували на CELITE і очищували на 12 г колонці ISCO, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 68 мг у вигляді твердої жовтої речовини, яку розділяли на хіральній колонці для HPX з отриманням 26,8 мг (S) I-91 і 25,6 мг (R) I-91.
- [00365] (S) I-91: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 – 8,21 (m, 3H), 7,76 (dt, J = 11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,50 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J = 12,6, 6,9, 3,8 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J = 12,6, 6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (qdt, J = 11,6, 7,1, 4,1 Гц, 2H); МС: m/z 459.
- [00366] (R) I-91: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 – 8,21 (m, 3H), 7,82 – 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,51 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J = 12,3, 6,9, 3,8 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J = 12,6, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dddd, J = 22,4, 18,3, 9,0, 4,9 Гц, 2H); МС: m/z 459.
- [00367] 4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-66) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5-фторпіридин- 3-ол замінили 4-фторфенолом.
- [00368] 4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,1,2a<sup>1</sup>- триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-77) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5- фторпіридин-3-ол замінили 3-хлор-5-гідроксипіридином.
- [00369] (S) I-77 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 3H), 7,94 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,52 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J = 12,6, 7,1, 3,7 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J = 12,6, 7,0, 3,7 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (dttd, J = 19,6, 11,6, 7,3, 3,9 Гц, 2H); МС: m/z 475.
- [00370] (R) I-77 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,56 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 3H), 7,94 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,52 (t, J = 4,3 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,88 (ddd, J = 12,7, 7,1, 3,9 Гц, 1H), 4,65 (ddd, J = 12,7, 7,0, 3,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,77 (qdt, J = 15,8, 7,9, 4,1 Гц, 2H); МС: m/z 475.

[00371] 4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,1,2а<sup>1</sup>- триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін (I-78) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5- фторпіридин-3-ол замінили 3-хлор-5-гідроксипіридином, і на стадії 4 (6'-фтор- 2'-гідразино-[4,4']біпіридиніл-2-іл)-(2-метил-2Н-піразол-3-іл)-амін замінив 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін.

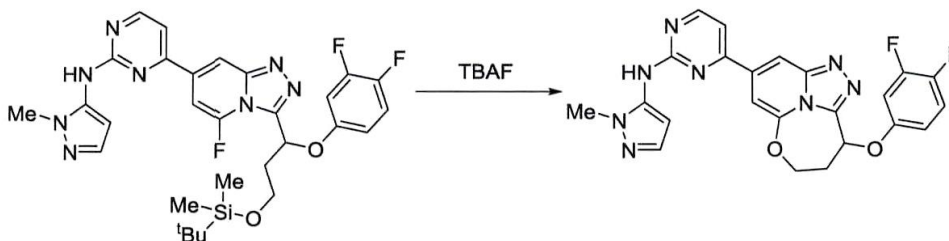
[00372] 4-(9-(4-Фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-108) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5-фторпіридин- 3-ол замінили 4-фторфенолом.

[00373] -4-(9-(3-фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5-фторпіридин-3-ол замінили 3-фторфенолом.

[00374] (S)-4-(9-(3-фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,7, 6,9, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (tdd, J = 15,3, 7,8, 4,1 Гц, 2H); МС: m/z 458.

[00375] (R)-4-(9-(3-фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd] азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 6,39 (t, J = 4,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 7,0, 4,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,28 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 2,74 (dq, J = 15,0, 7,4, 3,6 Гц, 2H); МС: m/z 458.

[00376] 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-(3,4-дифторфенокси)пропіл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл) піримідин-2-амін може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1, 5-фторпіридин-3-ол замінили 3,4-дифторфенолом, і на фінальній стадії десилілування здійснювали за допомогою фториду тетрабутиламонію (TBAF), що призводило до спонтанної циклізації спирту.



[00377] Альтернативна стадія 6: До розчину 4-[3-[3-(трет-бутил(диметил)силіл) окси-1-(3,4-дифторфенокси)пропіл]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (250 мг, 0,40 ммоль) в ТГФ (4 мл) по краплях додавали фторид тетрабутиламонію в ТГФ (1,0 М, 1,0 мл, 1,02 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Її розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3 x 30 мл), висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (колонка ISCO 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 60 мг (31 %) 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсиліл) окси)-1-(3,4-дифторфенокси)пропіл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

[00378] (S)-4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (24,5 мг): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J = 8,8, 3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,6, 6,8, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,9, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,74 (dddd, J = 15,7, 13,4, 7,7, 4,3 Гц, 2H); МС: m/z 476.

[00379] (R)-4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (24,0 мг): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J = 8,8, 3,3, 1,7 Гц, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,4, 6,7, 4,1 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 – 3,25 (m, 1H), 2,81 – 2,65 (m, 2H); МС: m/z 476.

[00380] 4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо [cd] азулен-4-іл)-N-



(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4 4-(2-фтор-6-гідразинілпіридин-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін замінили 2'-фтор-6'-гідразиніл-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-[4,4'-біпіридин]-2-аміном.

Рацемічний продукт очищували за допомогою НРХ хроматографії на хіральній колонці.

5 [00381] (S)-4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 5,3, 0,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42 – 7,15 (m, 4H), 7,11 (dd, J = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 6,95 (dtd, J = 9,2, 3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,36 – 6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,5, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,73 (ddd, J = 11,5, 7,3, 4,2 Гц, 2H);

10 MC: m/z 475.

[00382] (R)-4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо [cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 7,00 – 6,91 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,36 – 6,26 (m, 2H), 4,85 (ddd, J = 12,5, 6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,5, 6,8, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 – 3,24 (m, 2H), 2,81 – 2,65 (m, 2H); MC: m/z 475.

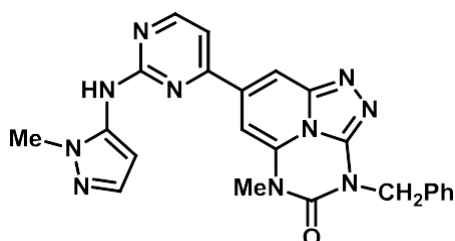
[00383] (S)-4-(9-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 5-фторпіридин-3-ол замінили 1-метил-1Н-піразол-4-олом.

20 [00384] (S)-4-(9-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,81 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 4,81 (ddd, J = 12,5, 6,5, 4,2 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J = 12,5, 7,1, 4,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 2,77 – 2,61 (m, 2H); MC: m/z 444.

25 [00385] (R)-4-(9-((1-метил-1Н-піразол-4-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,29 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,81 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 4,81 (ddd, J = 12,5, 6,6, 4,3 Гц, 1H), 4,60 (ddd, J = 12,5, 7,1, 4,1 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 4,8 Гц, 6H), 2,79 – 2,58 (m, 2H); MC: m/z 444.

[00386] Приклад 10

30 [00387] 3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он (I-28)



(I-28)

40 [00388] (Схема Е) стадія 1: До розчину 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідрозону (500 мг, 1,665 ммоль) в ДМФА (12 мл) додавали бензилу ізоціанат (0,0268 мл, 1,00 екв., 1,665 ммоль) двома порціями. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували під вакуумом. Осад розтирали з Et<sub>2</sub>O, і отриману тверду 1-бензил-3-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-іліден]аміно]сечовину використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

45 [00389] Стадія 2: До розчину 1-бензил-3-[(Z)-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-іліден]аміно]сечовини (701 мг, 1,617 ммоль) і DIPEA (2,82 мл, 16,17 ммоль, 10,0 екв.) в MeCN (30 мл) додавали PPh<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> (3,483 г, 8,087 ммоль, 5,0 екв.). Суміш нагрівали при 70 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували, розбавляли водою, перемішували протягом 30 хвилин, потім концентрували під вакуумом. Осад екстрагували MeТГФ, і об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою, 1% вод. лимонною кислотою і водою. Отриманий розчин висушували ((MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії, елюючи градієнтом MeОН/ДХМ (від 0 до 9 % MeОН), з отриманням 522 мг N-бензил-5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-

[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміну.

[00390] Стадія 3: Суміш N-бензил-5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-аміну (132 мг, 0,3178 ммоль) і 8М спиртового розчину метиламіну (8 моль/л) в EtOH (5 мл, 40 ммоль) перемішували протягом 2 год при кімнатній температурі. Суміш концентрували під вакуумом, і осад розділяли між MeTГФ і водою. рН водної фази доводили до приблизно 5 обережним додаванням 1% вод. лимонної кислоти. Водну фазу екстрагували MeTГФ, і об'єднані екстракти промивали водою і сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

[00391] Стадія 4: Суміш N<sup>3</sup>-бензил-N<sup>5</sup>-метил-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3,5-діаміну (130 мг, 0,3048 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (0,2471 г, 1,524 ммоль) нагрівали при 80 °С протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували і розділяли між водою і MeTГФ. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали 1 % вод. лимонною кислотою, водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Після відстоювання протягом 2 днів збирали отриманий осад, промивали холодним MeOH. Неочищений продукт (72 мг) розчиняли в ДМФА і піддавали очищенню за допомогою обернено-фазової ВЕРХ, що дозволило отримати 42 мг I-28. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,27 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

[00392] 3-(4-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он (I-98) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- хлорбензилізоціанат замінив бензилізоціанат.

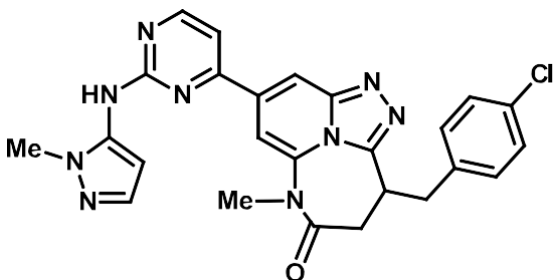
[00393] 3-(3,5-дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он (I-99) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 3,5- дифторбензилізоціанат замінив бензилізоціанат.

[00394] 3-(3-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он (I-100) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- хлорбензилізоціанат замінив бензилізоціанат.

[00395] Приклад 11

[00396] (S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-22)

I-22



[00397] Стадія 1: До суміші 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4- оксобутанової кислоти (165,3 мг, 0,5531 ммоль), 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3- іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-онгідрозону (151 мг, 0,5028 ммоль) і

TEA (0,168 мл, 2,4 екв., 1,207 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали HATU (2,10 мг, 0,5531 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували під вакуумом, і осад розділяли між EtOAc і водою. Органічні екстракти послідовно промивали водою, вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 338 мг трет-бутил-3-[(4-хлорфеніл)метил]-4-[(2Z)-2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-іліден]гідразин]-4-оксобутаноату, який використовували без подальшого очищення.

[00398] Стадія 2: До суміші трет-бутил-3-[(4-хлорфеніл)метил]-4-[(2Z)-2-[6- фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-іліден] гідразин]-4-оксобутаноату (338 мг, 0,4945 ммоль) і DIPEA (9,0 екв., 4,450 ммоль) в MeCN по порціях додавали Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (4,0 екв., 1,978 ммоль). Суміш нагрівали при 80 °С протягом 2 год., що дозволило отримати суміш двох нових сполук. Додавали воду, і суміш перемішували протягом 15 хвилин і потім екстрагували EtOAc. Органічні екстракти послідовно промивали водою, вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Осад очищували на 40 г SiO<sub>2</sub> колонці,

елюючи градієнтом EtOAc/гептан (від 0 до 100 % EtOAc), з отриманням 177 мг трет-бутил-4-(4-хлорфеніл)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутаноату.

5 [00399] Стадія 3 (стадії 3-5 відповідають стадіям 1-3, зображених на Схемі D.: Суміш трет-бутил-4-(4-хлорфеніл)-3-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутаноату і MeNH<sub>2</sub> в ТГФ (2М, 3 мл, 6 ммоль) нагрівали в герметично закритому флаконі при 80 °С протягом 4 год. Суміш концентрували, осад розділяли між EtOAc і 5 % вод. лимонною кислотою. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з отриманням 138 мг трет-бутил-4-(4-хлорфеніл)-3-[5-

10 (метиламіно)-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутаноату, який використовували без додаткового очищення.

[00400] Стадія 4: Розчин трет-бутил-4-(4-хлорфеніл)-3-[5-(метиламіно)-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл] бутаноату (138 мг, 0,2404 ммоль), ДХМ (2 мл) і ТФУ (8 мл) перемішували протягом 2 год. Суміш концентрували під вакуумом, осад розчиняли в MeCN і знову концентрували. Отримана піразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4] триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутанова кислота представляла собою червоне масло, яку використовували без подальшої обробки.

[00401] Стадія 5: До розчину неочищеного продукту стадії 4 (0,24 ммоль), ТЕА і ДМФА (4 мл) додавали НАТУ (110 мг, 0,2893 ммоль) однією порцією, і суміш перемішували протягом 1 год. Суміш концентрували під вакуумом, і осад розділяли між EtOAc і водою. Об'єднані органічні екстракти послідовно промивали водою, вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Осад очищували на 4 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 84 мг І-22, яку розділяли на хіральній колонці для НРХ з отриманням 30 мг (S)-І- 22 і 30 мг (R)-І-22.

25 [00402] 9-(4-Хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-40) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

30 [00403] 9-Бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-61) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-[(феніл)метил]-4-оксобутановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 4-(2-фтор-6-

35 гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

[00404] 9-(4-Метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-62) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою.

40 [00405] 9-(4-Метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-63) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 4-(2-

45 фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

[00406] 6-Метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-9-пропіл-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-64) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що -фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)пентановою кислотою.

50 [00407] 9-Циклопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-65) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-(циклопропіл)-4-оксобутановою кислотою.

[00408] 9-Бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-67) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-[(феніл)метил]-4-оксобутановою кислотою.

55 [00409] 9-Ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-68) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту

замінили 2-(2-(трет-бутоксипропіл)-2-оксоетил)-4-метилпентановою кислотою.

[00410] 9-Ізопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-69) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-(трет-бутокси)-2-ізопропіл-4-оксобутановою кислотою.

[00411] (S)-9-(4-Фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-70) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4- трет-бутоксид-2-[(4-фторфеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідразин замінили 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2- аміном.

[00412] 6-Метил-4-((2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-9-(2,2,2- трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-71) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 2- ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4,4,4-трифторбутановою кислотою.

[00413] 9-(2-Фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл) аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-74) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4- трет-бутоксид-2-[(2-фтор-4-метоксифеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2- онгідазин замінили 4-(2-фтор-6-гідазино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3- іл)піридин-2-аміном.

[00414] 9-Ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-75) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 2-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоетил)-4-метилпентановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 4-(2-фтор-6-гідазино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

[00415] 9-(4-Фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-79) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-трет-бутоксид-2-[(4-фторфеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою.

[00416] 9-(3-Хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-80) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4- трет-бутоксид-2-[(3-хлорфеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою.

[00417] 9-((5-Хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл) аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (І-84) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4- (трет-бутоксид)-2-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-4-оксобутановою кислотою.

[00418] 9-(2-Фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл) аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-85) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4- трет-бутокси-2-[(2-фтор-4-метоксифеніл)метил]-4-оксобутановою кислотою.

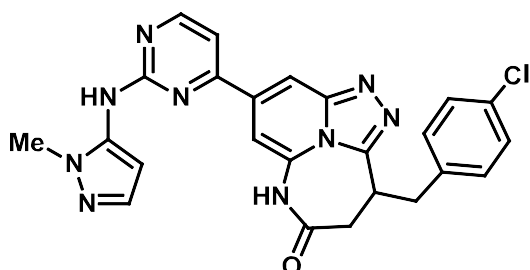
[00419] 6-Метил-4-(2-(((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетразабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-86) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4- трет-бутоксид-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 2- ((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4,4,4-трифторбутановою кислотою і 6-фтор-4- [2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідразин замінили 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2- аміном.

[00420] 9-Ізопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-87) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-оксобутанову кислоту замінили 4-(трет-бутокси)-2-ізопропіл-4-оксобутановою кислотою і 6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідазин замінили 4-(2-фтор-6-гідазино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

[00421] 9-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл) аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6'-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-94) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 4-трет-бутокси-2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-

оксобутанову кислоту замінили 4- (трет-бутоксиг)2-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-4-оксобутановою  
кислотою і 6- фтор-4-[2-((2-метилпіразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідрозин  
замінили 4-(2-фтор-6-гідрозино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-  
[00422] Приклад 12

5 [00423] 9-(4-хлорбензил)-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)- 8,9-дигідро-  
1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он (I-34)



I-34

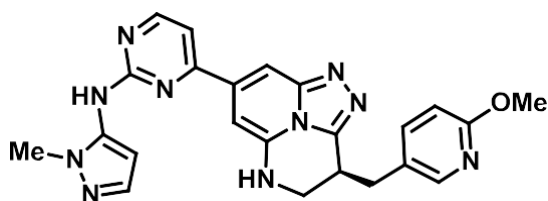
10 [00424] Стадія 1: Аміак пропускали через розчин біс-ТФУсолі 4-(4-хлорфеніл)-3- [5-фтор-7-[2-((2-  
метилпіразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а] піридин-3-іл]бутанової кислоти (90  
15 мг, 0,1224 ммоль) в ДМСО (2 мл) протягом 30 хвилин. Флакон герметично закривали і залишали  
відстоюватися протягом ночі. Суміш змішували з водою і концентрували для видалення аміаку.  
Залишковий розчин розбавляли водою і підкислювали до рН 4 за допомогою 1 н. HCl. Осад  
збирали, промивали водою і висушували під високим вакуумом з отриманням 45 мг 3-[5-аміно-7-  
2-((2-метилпіразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл]- [1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-4-(4-  
хлорфеніл)бутанової кислоти.

20 [00425] Стадія 2: До суміші 3-[5-аміно-7-[2-((2-метилпіразол-3-іл)аміно) піримідин-4-іл]-  
[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-4-(4-хлорфеніл)бутанової кислоти (45 мг, 0,08930 ммоль) і  
DIPEA (2,0 екв., 0,1786 ммоль) в ДМФА (2 мл) додавали HATU (33,65 мг, 1,05 екв., 0,09377  
ммоль). Суміш перемішували протягом ночі, концентрували під вакуумом, і осад розділяли між  
водою і MeTГФ. Органічні екстракти послідовно промивали водою, насич. вод.

25 NaHCO<sub>3</sub>, вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
фільтрували і концентрували. Осад вводили методом сухого введення в 4 г SiO<sub>2</sub> колонку,  
елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 33 мг речовини, що містить  
домішку. Продукт вторинно очищували на обернено-фазовій колонці ВЕРХ з отриманням 13,5  
мг продукту, який розділяли на хіральній колонці для НРХ.

30 [00426] Приклад 13

[00427] 4-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а<sup>1</sup>,5- тетраазааценафтилен-7-  
іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-24)



I-24

35 [00428] Стадія 1: До розчину 6-метоксипіридин-3-карбальдегіду (1 г, 7,28 ммоль) і  
метилціаноацетату (1,2 екв., 867 мг, 8,75 ммоль) в MeOH по краплях додавали піперидин (1,08  
мл, 931 мг, 1,5 екв.). Отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній  
40 температурі. Осад фільтрували, промивали невеликою кількістю EtOAc/гептану (1:5) і  
висушували з отриманням 1,54 г метил-(Z)-2-ціано-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-акрилату у вигляді  
білої кристалічної твердої речовини.

45 [00429] Стадія 2: До розчину (E)-2-ціано-3-(6-метокси-2-піридил)про-2-еноату (710 мг, 3,254  
ммоль) в MeOH (20 мл) і ТГФ (10 мл) додавали Co(II)Cl<sub>2</sub> (871,1 мг, 6,507 ммоль, 2 екв.), і  
отриманий розчин перемішували протягом декількох хвилин. Розчин охолоджували на льодяній  
бані і по порціях додавали NaBH<sub>4</sub> (738,6 мг 19,522 ммоль, 6 екв.). Суміш перемішували протягом  
4 год при кімнатній температурі, потім підкислювали 1 н. HCl. Леткі розчинники видаляли під  
вакуумом, і водну фазу двічі екстрагували EtOAc. Водну фазу робили основною шляхом впливу

насич. вод.  $\text{NaHCO}_3$ , додавали сіль  $\text{NaCl}$  і концентрували під вакуумом з отриманням метил-2-(амінометил)-3-(6-метокси-2-піридил)пропаноату у вигляді твердої сірої речовини, яку використовували без додаткового очищення.

5 [00430] Стадія 3: До розчину метил-2-(амінометил)-3-(6-метокси-2-піридил) пропаноату (287 мг, 1,28 ммоль) в ТГФ (8 мл) і воді (2 мл) додавали  $\text{NaHCO}_3$  (169,75 мг, 1,92 ммоль, 1,5 екв.) і потім трет-бутоксикарбоніла трет-бутилкарбонат (279,31 мг, 1,28 ммоль). Отриманий розчин перемішували протягом 1 год при кімнатній температурі. Розчин розбавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл), і органічну фазу промивали насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 408 мг метил-2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(6-метокси-3-піридил)пропаноату, який використовували без додаткового очищення.

10 [00431] Стадія 4: До розчину метил-2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(6-метокси-3-піридил)пропаноату (406 мг, 1,258 ммоль) в ТГФ (7 мл) і воді (2 мл) додавали  $\text{LiOH}$  (1,3 екв. 0,282 мл, 0,635 ммоль), і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали додатково 20 мг  $\text{LiOH}$  і продовжували перемішування протягом ще 4 год. Розчинники видаляли під вакуумом, і отриману 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(6-метокси-3-піридил)пропанову кислоту використовували без додаткового очищення.

20 [00432] Стадія 5: До суміші 2-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-3-(6-метокси-3-піридил)пропанової кислоти (310 мг, 0,999 ммоль) в ДМФА (3 мл) додавали  $\text{HATU}$  387,6 мг 0,999 ммоль) і 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін (200 мг, 0,666 ммоль) і потім  $\text{DIPEA}$  (172,2 мг 0,232 мл, 1,332 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Розчин розбавляли водою і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 мл). Об'єднані екстракти висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на  $\text{CELITE}$  під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії, елюючи градієнтом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (від 0 до 5 %  $\text{MeOH}$ ), з отриманням 137 мг трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]гідразино]-2-[(6-метокси-3-піридил)метил]-3-оксопропіл]карбамату у вигляді твердої жовтої речовини.

25 [00433] Стадія 6: До розчину трет-бутил-N-[3-[2-[6-фтор-4-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]гідразино]-2-[(6-метокси-3-піридил)метил]-3-оксопропіл]карбамату (135 мг, 0,2278 ммоль) в ТГФ (3 мл) додавали  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$  (294,4 мг, 0,6834 ммоль) і потім повільно додавали  $\text{DIPEA}$  (0,199 мл, 147,2 мг, 1,139 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 70 °C протягом 1,5 год. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2 x 15 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на  $\text{CELITE}$ . Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії ( $\text{ISCO}$  колонка 12 г), елюючи градієнтом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (від 0 до 5 %  $\text{MeOH}$ ), з отриманням 83 мг трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-(6-метокси-3-піридил)пропіл]карбамату.

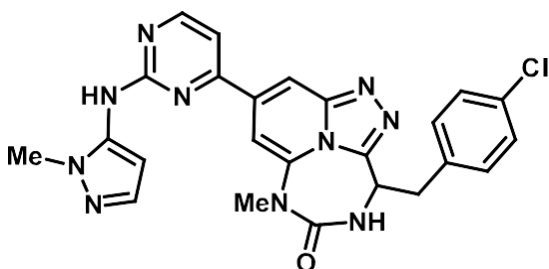
35 [00434] Титульна сполука може бути отримана з трет-бутил-N-[2-[5-фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]-3-(6-метокси-3-піридил)пропіл]карбамату із застосуванням способу з стадій 3 і 4 Прикладу 3.

40 [00435] 4-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-27) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що 6-метоксипіридин-2-карбальдегід замінив 6-метоксипіридин-3-карбальдегід на стадії 1.

45 [00436] (S)-4-(3-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a<sup>1</sup>,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін (I-43) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що 2-метоксипіридин-3-карбальдегід замінив 6-метоксипіридин-3-карбальдегід на стадії 1.

[00437] Приклад 14

50 [00438] (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-6)



[00439] Стадія 1: НАТУ (153 мг, 0,40 ммоль) додавали до суміші 6-фтор-4-[2-[(2- метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-1Н-піридин-2-онгідрозону (104 мг, 0,33 ммоль), (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанової кислоти (125 мг, 0,4 ммоль) і TEA (0,138 мл, 1,0 ммоль) в ДМФА (1,5 мл).

Суміш перемішували протягом 2 год і розділяли між водою і EtOAc. Органічні екстракти послідовно промивали водою, вод. NaHCO<sub>3</sub>, 1 % вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 195 мг (89 %) (R)-трет-бутил-(3-(4- хлорфеніл)-1-(2-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл) піридин-2(1Н)-іліден)гідразиніл)-1-оксопропан-2-іл)карбамату, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС: m/z 582.

[00440] Стадія 2: Суміш (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфеніл)-1-(5-фтор-7-(2-((1- метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл) етил)карбамату (195 мг, 0,3 ммоль), Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (506 мг 1,2 ммоль) і DIPEA (0,46 мл, 2,644 ммоль) в MeCN (5 мл) нагрівали при 80 °C протягом 40 хвилин в герметично закритому флаконі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, змішували з водою (1 мл) і перемішували протягом 20 хвилин. Суміш розділяли між EtOAc і H<sub>2</sub>O, органічні екстракти послідовно промивали вод. NaHCO<sub>3</sub>, 1 % вод. лимонною кислотою, водою і сольовим розчином, потім висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 12 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 7 % MeOH), з отриманням 120 мг (72%) (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфеніл)-1-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл) етил)карбамату у вигляді жовтої піни. МС: m/z 564.

[00441] Стадія 6 (Схема E): Суміш трет-бутил-N-[(2S)-3-(4-хлорфеніл)-2-[5- фтор-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а] піридин-3-іл]пропіл]карбамату (44 мг, 0,078 ммоль) і MeNH<sub>2</sub> (2 M, 3,0 мл, 66,0 ммоль) в ТГФ перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш концентрували під вакуумом, осад розчиняли в TEA з вмістом MeOH і концентрували. Осад розтирали з сумішшю гексану і Et<sub>2</sub>O (2:1) і фільтрували з отриманням 43 мг (99 %) (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфеніл)-1-(7-(2-((1-метил-1Н- піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-5-(метиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3- а]піридин-3-іл)етил)карбамату. МС: m/z 575

[00442] Стадія 7: До розчину HCl в діоксані (4 мл) додавали до розчину (R)-трет-бутил-(2-(4-хлорфеніл)-1-(7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-5-(метиламіно)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)етил) карбамату (43 мг, 0,075 ммоль) в ДХМ (6 мл). Суміш перемішували протягом 4 год. і концентрували під вакуумом. Осад розтирали з Et<sub>2</sub>O і фільтрували з отриманням (R)-3-(1-аміно-2-(4-хлорфеніл)етил)-N-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-аміну тетрагідрохлориду, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС: m/z 475.

[00443] Стадія 8: 1,1'-Карбонілдіімідазол (65 мг, 0,4 ммоль) додавали до 3-[(1R)-1- аміно-2-(4-хлорфеніл)етил]-N-метил-7-[2-[(2-метилпіразол-3-іл)аміно] піримідин-4-іл]-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-5-аміну тетрагідрохлориду (46 мг, 0,074 ммоль) в MeCN (3 мл). Суміш піддавали опроміненню в мікрохвильовому реакторі при 140 °C протягом 2 год. Суміш концентрували, охолоджували і концентрували під вакуумом. Осад очищували на 4 г SiO<sub>2</sub> колонці, елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 7 % MeOH), з отриманням 12 мг (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-ону (I-6) у вигляді жовтої піни. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,59 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 5H), 7,06 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,22 (dt, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 3,21 (s, 3H). МС: m/z 501.

[00444] (R)-9-ізобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-19) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 2- (трет-бутоксикарбонілметиламіно)-4-метилпентанову кислоту замінила (2R)-2- (трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанова кислота. МС: m/z 447.

[00445] (R)-9-ізобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин- 4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-23) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 2-(трет- бутоксикарбонілметиламіно)-4-метилпентанову кислоту замінила (2R)-2-(трет- бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанова кислота, і на стадії 5 метиламін замінили аміаком. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 5,01 (dd, J = 9,2, 6,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,96 (dt, J =

13,4, 7,3 Гц, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,4, 9,2, 5,8 Гц, 1H), 1,41 (dt, J = 13,5, 6,7 Гц, 1H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,85 (d, J = 6,6 Гц, 3H). МС: m/z 433

[00446] 9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-25) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замінили 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-4-метилпентановою кислотою.

[00447] (R)-9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-26) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замінили (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-метоксифеніл)пропановою кислотою і 6-фтор-4-[2-((2-метилпіразол-3-іл)аміно)піримідин-4-іл]-1H-піридин-2-онгідрозон замінили 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піридин-2-аміном.

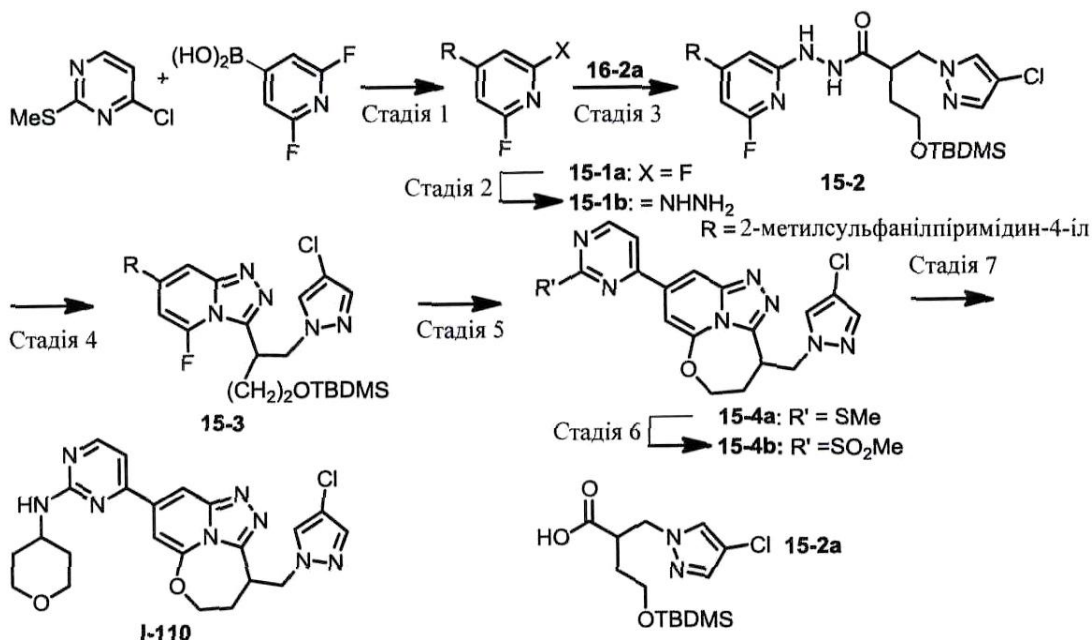
[00448] (R)-9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-35) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замінили (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-фторфеніл)пропановою кислотою.

[00449] (R)-9-(3-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-39) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замінили (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(3-фторфеніл)пропановою кислотою.

[00450] (R)-9-(циклопропілметил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a<sup>1</sup>,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он (I-51) може бути отриманий аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 1 (2R)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3-(4-хлорфеніл)пропанову кислоту замінили (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклопропілпропановою кислотою.

[00451] Приклад 15

[00452] 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піримідин-2-амін (I-110)



[00453] Стадія 1: Суміш 4-хлор-2-(метилсульфаніл)піримідину (2 г, 12,45 ммоль), (2,6-дифтор-4-піридил)боронової кислоти (3,95 г, 24,90 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,11 г, 24,90 ммоль) і (dppf)PdCl<sub>2</sub>·ДХМ (1,07 г, 1,24 ммоль) у воді (15 мл) і MeCN (45 мл) дегазовували N<sub>2</sub>, запечатували в скляній реакційній трубці (150 мл), нагрівали при 95 °С протягом 2,5 год. після охолодження суміш фільтрували через короткий шар CELITE, розбавляли водою, екстрагували EtOAc (2 x 80 мл),



висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (ISCO 40 г колонка) і елюювали EtOAc/гептаном (від 0 до 15 % EtOAc) з отриманням 2,66 г (89 %) 4-(2,6-дифторпіридин-4-іл)-2-(метилтіо)піримідину у вигляді твердої білої речовини. МС: m/z 239.

5 [00454] Стадія 2: До суспензії 4-(2,6-дифтор-4-піридил)-2- метилсульфанілпіримідину (2,66 г, 11,1 ммоль) в EtOH (70 мл) додавали гідазин (1,11 мл, 33,4 ммоль) і нагрівали при 70 °C протягом 5,5 год. Після охолодження розчин концентрували під вакуумом і розтирали з водою. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою, висушували у високому вакуумі з отриманням 2,69 г (96 %) 4-(2-фтор-6-гідазинілпіридин-4- іл)-2-(метилтіо)піримідину

10 (15-1b) у вигляді брудно-білої твердої речовини. МС: m/z 251.

[00455] Стадія 3: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4- хлорпіразол-1-іл)метил]бутанової кислоти (1,34 г, 4,04 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали HATU (1,70 г, 4,37 ммоль), [6-фтор-4-(2-метилсульфанілпіримідин-4- іл)-2-піридил]гідазин (0,845 г, 3,36 ммоль) і DIPEA (0,88 мл, 5,04 ммоль) в зазначеному порядку, і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год. Розчини розбавляли водою і екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, сольовим розчином, потім висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (ISCO 24 г колонка) і елюювали градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH) з отриманням 1,37 г (72 %) 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-((4-хлор-1H-піразол-1-іл) метил)-N'-(6-фтор-4-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)піридин-2-іл)бутангідазиду (15-2) у вигляді коричневої твердої речовини. МС: m/z 566.

[00456] Стадія 4: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2-[(4- хлорпіразол-1-іл)метил]-N'-[6-фтор-4-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)-2- піридил]бутангідазиду (2,04 г, 3,60 ммоль) в MeCN (30 мл) і DIPEA (3,14 мл, 18,0 ммоль) по порціях додавали  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$  (4,56 г, 10,8 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчин розбавляли водою, екстрагували EtOAc (3 x 80 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, сольовим розчином, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (40 г колонка ISCO), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 1,38 г (70 %) 3-(4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1- (4-хлор-1H-піразол-1-іл)бутан-2-іл)-5-фтор-7-(2-(метилтіо)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридину (15-3) у вигляді червоно-коричневої смоли. МС: m/z 548.

[00457] Стадія 5: До розчину трет-бутил-[4-(4-хлорпіразол-1-іл)-3-[5-фтор-7-(2-метилсульфанілпіримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл]бутоксидиметилсилану (658 мг, 1,20 ммоль) в ТГФ (15 мл) додавали фторид тетрабутиламонію в ТГФ ((1,0 М, 3 мл, 2,96 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год, розбавляли водою і екстрагували EtOAc (2 x 50 мл). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (колонка ISCO 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 278 мг (56 %) 15-4a у вигляді твердої жовтої речовини. МС: m/z 413.

[00458] Стадія 6: До розчину 9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-4-(2-(метилтіо) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a1-триазабензо[cd]азулену (278 мг, 0,67 ммоль) в ДХМ (7 мл) при охолодженні на льодяній бані по порціях додавали mCPBA (451,6 мг, 2,01 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Його промивали насич. вод.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , насич.  $\text{NaHCO}_3$ , висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 279 мг (93 %) 15-4b у вигляді коричневої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. МС: m/z 445.

[00459] Стадія 7: До розчину 9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-4-(2- (метилсульфоніл)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a1-триазабензо [cd]азулену (279 мг, 0,62 ммоль) в ДМСО (2,5 мл) додавали 4-амінотетрагідропіран (0,40 мл, 3,75 ммоль) і DIPEA (0,65 мл, 3,75 ммоль). Розчин нагрівали при 80 °C протягом 1 год., розбавляли водою і екстрагували EtOAc (3 x 20 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (ISCO, колонка 12 г), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH), з отриманням 187 мг (64 %) рацемічного 1-110 у вигляді твердої жовтої речовини. МС: m/z 466.

[00460] Рацемічну суміш розділяли за допомогою НРХ-хроматографії на хіральному носії:

[00461] (R) 1 - 110 (38,7 мг)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)  $\delta$  8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt, J = 11,3, 3,4 Гц, 2H), 3,43 (t, J = 11,4 Гц, 2H), 2,25 – 2,02

(m, 2H), 1,88 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,55 (qd, J = 11,6, 4,3 Гц, 2H); МС: m/z 466.

[00462] (S) І - 110 (38,2 мг)  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,6, 5,6 Гц, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,89 (dt, J = 11,3, 3,4 Гц, 2H), 3,43 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 1,88 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,63 – 1,48 (m, 2H); МС: m/z 466.

[00463] 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(оксетан-3-іл)піримідин-2-амін отримували аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 7 4-амінотетрагідропіран замінили 3-амінооксетаном. Рацемічну суміш розділяли за допомогою НРХ- хроматографії на хіральній колонці з отриманням:

[00464] (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(оксетан-3-іл)піримідин-2-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,82 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,69 – 4,44 (m, 5H), 4,12 (tt, J = 8,4, 5,6 Гц, 1H), 3,31 (d, J = 19,9 Гц, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H); МС: m/z 438.

[00465] (S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(оксетан-3-іл)піримідин-2-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,10 – 8,01 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,82 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,69 – 4,44 (m, 5H), 4,12 (tt, J = 8,5, 5,6 Гц, 1H), 3,31 (d, J = 19,9 Гц, 1H), 2,25 – 2,03 (m, 2H); МС: m/z 438.

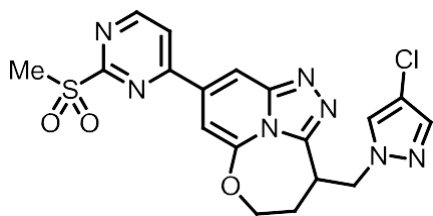
[00466] 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-ізопропілпіримідин-2-амін отримували аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 7 4-амінотетрагідропіран замінили ізо-пропіламіном. Рацемічну суміш розділяли за допомогою НРХ- хроматографії на хіральній колонці з отриманням:

[00467] (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-ізопропілпіримідин-2-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,3 Гц, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,7 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,6, 5,9 Гц, 2H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Гц, 6H); МС: m/z 424

[00468] (S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-ізопропілпіримідин-2-амін:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,30 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 4,49 (ddd, J = 12,1, 8,0, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,5, 6,1 Гц, 2H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,5 Гц, 6H); МС: m/z 424.

[00469] Приклад 16

[00470] 4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін



[00471] До розчину 9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-4-(2-(метилсульфоніл) піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулену (15-4b, 200 мг, 0,44 ммоль), 2,5-диметилпіразол-3-аміну (149,5 мг, 1,34 ммоль) в ДМСО (2 мл) додавали NaN (35,80 мг, 28 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин, гасили водою і екстрагували EtOAc (3 x 20 мл). Об'єднані екстракти промивали 5 % лимонною кислотою, сольовим розчином, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),

фільтрували і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (ISCO колонка 12 г), елюючи градієнтом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (від 0 до 8 %  $\text{MeOH}$ ), з отриманням 95 мг (88,5 %) титульної сполуки у вигляді твердої жовтої речовини.

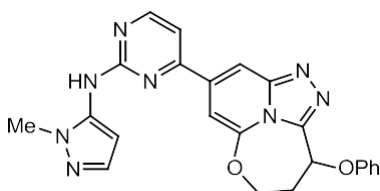
[00472] Рацемічну суміш розділяли за допомогою НРХ-хроматографії на хіральній колонці з отриманням:

[00473] (R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,1, 8,1, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,22 – 2,06 (m, 5H); МС: m/z 476.

[00474] (S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 13,8, 5,4 Гц, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 2H), 4,50 (ddd, J = 12,0, 8,1, 3,6 Гц, 1H), 4,12 (tt, J = 8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 6H); МС: m/z 476.

[00475] Приклад 17

[00476] N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-фенокси-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін (I-90)



[00477] Стадія 1: До розчину фенолу (1,25 г, 13,33 ммоль) в ДМФА (35 мл) додавали  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,09 г, 15,15 ммоль), перемішували протягом 10 хвилин, потім по краплях додавали  $\alpha$ -бром- $\gamma$ -бутиролактон (1,14 мл, 12,12 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Суміш розбавляли водою і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 80 мл). Об'єднані екстракти промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (ISCO 40 г колонка) і елювали  $\text{EtOAc}$ /гептаном (від 0 до 20 %  $\text{EtOAc}$ ) з отриманням 1,03 г (47,7 %) 3-фенокситетрагідрофуран-2-ону у вигляді прозорої рідини. МС: m/z 178

[00478] Стадія 2: До розчину 3-фенокситетрагідрофуран-2-ону (1,03 г, 5,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) і воді (10 мл) додавали  $\text{LiOH}$  (208 мг, 8,67 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Його підкислювали 1 н.  $\text{HCl}$ , екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 50 мл). Об'єднані екстракти висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом з отриманням 1,05 г (92,6 %) 4-гідрокси-2-феноксипутанової кислоти у вигляді прозорого сиропу, який використовували без додаткового очищення: МС m/z 196.

[00479] Стадія 3: До розчину 4-гідрокси-2-феноксипутанової кислоти (1,0 г, 5,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) додавали трет-бутилхлордиметилсилан (2,30 г, 15 ммоль) і імідазол (1,40 г, 20 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., потім розбавляли водою і екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 80 мл). Об'єднані екстракти промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували під вакуумом, і висушували під високим вакуумом з отриманням 1,38 г (87 %) 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2- феноксипутанової кислоти у вигляді прозорого сиропу. МС: m/z 310,

[00480] Стадія 4 (Схема G): До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-2- феноксипутанової кислоти (672,1 мг, 2,16 ммоль) в ДМФА (8 мл) додавали  $\text{HATU}$  (969,0 мг, 2,49 ммоль), 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-амін (500 мг, 1,66 ммоль) і  $\text{DIPEA}$  (0,58 мл, 3,33 ммоль) в зазначеному порядку, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Її розбавляли водою, екстрагували  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 мл). Об'єднані екстракти промивали водою, висушували ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою  $\text{SiO}_2$  хроматографії (24 г колонка ISCO), елюючи градієнтом  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (від 0 до 5%  $\text{MeOH}$ ), з отриманням 763 мг (77,3 %) 4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-N'-(6-фтор-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-

іл)піридин-2-іл)-2- феноксипропан-1-олу у вигляді твердої жовтої речовини. МС: m/z 592

[00481] Стадія 5: До розчину 4-[трет-бутил(диметил)силіл]окси-N'-[6-фтор-4-[2- [(2-метилпіразол-3-іл)аміно]піримідин-4-іл]-2-піридил]-2-феноксипропан-1-олу (763 мг, 1,28 ммоль) в MeCN (15 мл) додавали DIPEA (0,89 мл, 5,14 ммоль) і потім невеликими порціями Ph<sub>3</sub>PBr<sub>2</sub> (1,63 г, 3,86 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчин розбавляли водою і екстрагували EtOAc (3 x 50 мл). Об'єднані екстракти промивали водою, висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (ISCO 24 г колонка), елюючи градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 5 % MeOH), з отриманням 470 мг (63,5 %) сполуки 4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-1-феноксипропіл)-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну у вигляді твердої жовтої речовини. МС: m/z 574

[00482] Стадія 6: До суспензії 4-[3-[3-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)-1- феноксипропіл]-5-фтор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-7-іл)-N-(2-метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну (470 мг, 0,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,46 мл, 3,68 ммоль), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш гасили насич. NaHCO<sub>3</sub>, розбавляли водою, екстрагували ДХМ (2 x 20 мл). Об'єднані екстракти висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> (ISCO, колонка 12 г) і елюювали градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH) з отриманням 130 мг (46 %) 3-(5- фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а] піридин-3-іл)-3-феноксипропан-1-олу.

[00483] Стадія 7: До суміші 3-(5-фтор-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно) піримідин-4-іл)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-іл)-3-феноксипропан-1-олу (130 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) додавали NaNH (90,33 мг, 2,25 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральному маслі), перемішували протягом 15 хвилин, потім нагрівали на масляній бані при 65 °C протягом 60 хвилин. Реакційну суміш гасили декількома краплями води, концентрували на CELITE. Неочищений продукт очищували за допомогою SiO<sub>2</sub> хроматографії (4 г колонка ISCO) і елюювали градієнтом MeOH/ДХМ (від 0 до 8 % MeOH) з отриманням 61 мг (49 %) N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-аміну у вигляді твердої жовтої речовини. МС: m/z 440

[00484] Рацемічну суміш розділяли за допомогою HPLC-хроматографії на хіральному носії:

[00485] (S)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-аміну (S) I-90: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 3H), 7,03 – 6,94 (m, 1H), 6,36 – 6,27 (m, 2H), 4,91 – 4,81 (m, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,7, 7,0, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (d, J = 1,3 Гц, 4H), 3,28 (d, J = 2,4 Гц, 12H), 2,73 (dq, J = 6,7, 4,4 Гц, 2H); МС: m/z 440.

[00486] (R)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піримідин-2-аміну (R) I-90: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,55 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 6,98 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,86 (ddd, J = 11,6, 6,5, 4,5 Гц, 1H), 4,63 (ddd, J = 12,0, 6,7, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,73 (dq, J = 9,1, 4,8 Гц, 2H); МС: m/z 440.

[00487] N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-аміну отримували аналогічним чином, за винятком того, що на стадії 4-(2-фтор-6-гідразино-4-піридил)-N-(2- метилпіразол-3-іл)піримідин-2-аміну замінили 2'-фтор-6'-гідразиніл-N-(1-метил- 1H-піразол-5-іл)-[4,4'-біпіридин]-2-аміном і рацемічний продукт розділяли за допомогою HPLC на хіральній колонці шляхом хірального розділення.

[00488] (S)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-аміну: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,86 (dt, J = 11,8, 5,5 Гц, 1H), 4,63 (dt, J = 11,7, 5,5 Гц, 1H), 3,69 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 2,73 (dt, J = 6,9, 4,3 Гц, 2H); МС: m/z 439.

[00489] (R)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(9-феноксипропан-1-іл)-2-аміно-1,2,4-триазабензо[cd]азулен-4-іл)піридин-2-аміну: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO- d<sub>6</sub>) δ 8,86 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 5,3, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 1,7 Гц, 1H), 7,38 – 7,19 (m, 4H), 7,17 – 7,08 (m, 3H), 6,98 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,78 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 6,35 – 6,26 (m, 2H), 4,92 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 3,69 (d, J = 1,6 Гц, 3H), 2,80 – 2,68 (m, 2H); МС m/z 439.

[00490] Біологічний приклад 1

[00491] Ферментний аналіз ERK-2

[00492] Сполуки тестували у ферментному аналізі з використанням ERK-2 людини

(мітогенактивована кіназа 1), рекомбінантно експресованою в якості n-кінцевого складового білка 6-His у *E. coli* і відповідного aa 8-360. В якості субстрату використовували флуоресцентний пептид Omnia S/T17 (Invitrogen of Carlsbad, CA; Cat. KNZ1171C). Тестовані сполуки розбавляли в ДМСО в трьохкратних серійних розведеннях при кінцевих концентраціях 100x. На додаток до сполуки зразок для аналізу включав 50 мМ HEPES [pH 7,3], 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 2мМ DTT, 0,005 % Triton-X100, 5нМ фермента ERK-2, 6,25мкМ S/T17 білкового субстрату і 25мкМ АТФ (у відповідності до спостережуваного K<sub>m</sub>) із загальним об'ємом реакційної суміші 25 мкл. Аналіз проводили при температурі повітря в білому поліпропіленовому 384-лунковому планшеті (Nunc, Inc of Naperville, IL; Cat. 267462), збираючи дані кожні 50 секунд протягом приблизно 30 хвилин на планшет-ридері Envision (PerkinElmer, Inc. of Waltham, MA); збудження 340 нм/емісія 495 нм. Дані, отримані з кожної лунки, співвідносили з прямою лінією, і отримані величини використовували для обчислення відсотка контролю. Відсоток контролю зображували залежно від концентрації сполуки, і визначали значення IC<sub>50</sub> з використанням чотирьохпараметричної кривої. У таблиці 1 містяться репрезентативні дані про сполуки, запропоновані в даній заявці. Репрезентативні дані представлені у Таблиці 1 (вище).

[00493] Біологічний Приклад 2

[00494] Аналіз клітинного фосфорилування P90RSK(Ser380)

[00495] Інгібування PMA-стимульованого фосфорилування P90RSK(Ser380) визначали за допомогою наступного аналізу механізму в клітинах *in vitro*, який включає інкубацію клітин зі сполукою протягом 1,5 годин і підрахунок флуоресцентного сигналу pP90RSK(Ser380) у фіксованих клітинах і нормалізацію щодо сигналу GAPDH.

[00496] Матеріали і методи: Клітини HepG2 отримували з ATCC і вирощували на середовищі DMEM, що збагачене 10 % фетальною бичачою сироваткою.

Клітини висівали на 96-лункові планшети при клітинній щільності 35000 клітин/лунку і залишали для зв'язування протягом ночі при 37 °C/5% CO<sub>2</sub>. Потім додавали розведені сполуки при кінцевій концентрації 0,5 % ДМСО. Після 1,5 годин інкубації зі сполукою клітини стимулювали шляхом додавання PMA (форбол 12-міристант 13-ацетат) при кінцевій концентрації 100 нг/мл; стимуляція PMA являла собою 30-хвилинну інкубацію при 37 °C/5% CO<sub>2</sub>. Після 30-хвилинної стимуляції PMA клітини промивали PBS і фіксували в 3,7 % формальдегіді в PBS при кімнатній температурі протягом 15-20 хвилин. Після цього йшло ще одне промивання в PBS і наступна пермеабілізація в 100 % MeOH при кімнатній температурі протягом 10-15 хвилин. Після інкубації для пермеабілізації клітини промивали в PBS/0,05 % Tween-20 з подальшим блокуванням в блокуючому буфері Odyssey (LI-COR Biosciences) протягом щонайменше 1 години. До клітин додавали антитіла до фосфорильованих P90RSK(Ser380) (Cell Signaling #9335, моноклональні антитіла кролика) і GAPDH (Fitzgerald 10R-G109a, моноклональні антитіла миші), і їх інкубували протягом ночі при 4 °C. Антитіло pP90RSK(Ser380) використовували в розведенні 1:250; GAPDH використовували в розведенні 1:10000. Після промивання PBS/0,05% Tween-20 клітини інкубували з флуоресцентно-міченими вторинними антитілами (Anti-rabbit-Alexa Flour680, Invitrogen Cat#A21109; Anti-mouse-IRDye800CW, Rockland Inc. Cat#610-131-121) протягом 1 години. Обидва вторинних антитіла використовували в розведенні 1:1000.

Потім клітини промивали і аналізували на предмет флуоресценції в обох довжинах хвилі за допомогою інфрачервоної системи формування зображень Odyssey Infrared Imaging System (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорильованої P90RSK(Ser380) нормалізовували відносно сигналу GAPDH. Репрезентативні дані знаходяться в Таблиці II (нижче).

ТАБЛИЦЯ II

Сполука	P-P90RSK (S380) IC <sub>50</sub> (мкМ)	Сполука	P-P90RSK (S380) IC <sub>50</sub> (мкМ)
(S)-I-7	0,00387	(S) I-36	0,00245
(S) I-21	0,00432	(R) I-48	0,00173
(R) I-15	0,00291	(R) I-66	0,001
(S) I-22	0,00141	(R) I-73	0,00447
I-28	0,00505	(S) I-29	0,00794

[00497] Приклад складу 1

[00498] Фармацевтичні композиції сполук, що є предметом даного винаходу, для введення різними шляхами отримували як описано в даному прикладі.

5 [00499] Композиція для перорального введення (А)

Інгредієнт	% мас./мас.
Активний інгредієнт	20,0%
Лактоза	79,5%
Стеарат магнію	0,5%

[00500] Інгредієнти змішували і розподіляли по капсулах, що містять приблизно 100 мг кожна.

10 [00501] Композиція для перорального введення (В)

Інгредієнт	% мас./мас.
Активний інгредієнт	20,0%
Стеарат магнію	0,5%
Кроскармелоза натрію	2,0%
Лактоза	76,5%
ПВП (полівінілпіролідін)	1,0%

[00502] Інгредієнти об'єднували і гранулювали із застосуванням розчинника, такого як метанол. Потім склад висушували і поміщали в форму таблеток (що містять приблизно 20 мг активної сполуки) з використанням підходящої машини для таблетування.

15 [00503] Композиція для перорального введення (С)

Інгредієнт	% мас./мас.
Активна сполука	1,0 г
Фумарова кислота	0,5 г
Хлорид натрію	2,0 г
Метилпарабен	0,15 г
Пропілпарабен	0,05 г
Кристалічний цукор	25,5 г
Сорбітол (70% розчин)	12,85 г
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 г
Ароматизатор	0,035 мл
Барвники	0,5 мг
Дистильована вода	в достатній кількості до 100 мл

[00504] Інгредієнти змішують для утворення суспензії для перорального введення.

[00505]

## Парентеральний склад (D)

Інгредієнт	% мас./мас.
Активний інгредієнт	0,25 г
Хлорид натрію	в достатній кількості для досягнення ізотонічності
Вода для ін'єкцій	100 мл

- 5 [00506] Активний інгредієнт розчиняли в порції води для ін'єкцій. Потім при перемішуванні додавали достатню кількість хлориду натрію для того, щоб зробити розчин ізотонічним. Розчин доводили до потрібного об'єму за допомогою залишку води для ін'єкцій, фільтрували через мембранний фільтр товщиною 0,2 мікрон і впаковували в стерильних умовах.

[00507]

## Склад для супозиторіїв (E)

10

Інгредієнт	% мас./мас.
Активний інгредієнт	1,0%
Поліетиленгліколь 1000	74,5%
Поліетиленгліколь 4000	24,5%

15

- [00508] Інгредієнти сплавляли і перемішували на паровій бані, і вливали в форми, які містили 2,5 г загальної маси.

[00509]

## Склад для місцевого застосування (F)

Інгредієнти	грами
Активна сполука	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Мінеральне масло	5
Вазелін	10
Метилпарабен	0,15
Пропілпарабен	0,05
ВНА (бутильований гідроксіанізол)	0,01
Вода	в достатній кількості до 100

20

- [00510] Всі інгредієнти, за винятком води, поєднували і нагрівали до приблизно 60 °С при перемішуванні. Потім додавали достатню кількість води при приблизно 60 °С при ретельному перемішуванні для емульгації інгредієнтів, і потім додавали воду в достатній кількості, приблизно 100 г.

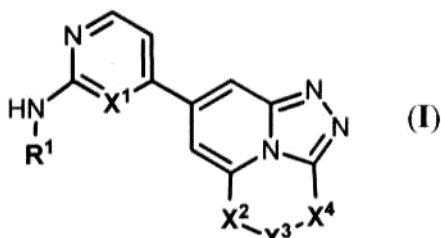
[00511] Ознаки, розкриті в вищенаведеному описі або нижченаведеній формулі винаходу, виражені в їх конкретних формах або в тому, що стосується засобів для здійснення розкритої функції, або способу досягнення розкритого результату, відповідно, можуть окремо або в будь-якій комбінації таких ознак, бути використані для здійснення даного винаходу в його різноманітних формах.

[00512] Вищевикладений винахід був описаний з певною мірою деталізації за допомогою ілюстративних варіантів і прикладів для забезпечення ясності і кращого розуміння. Фахівцю в даній області буде очевидно, що в рамках прикладеної формули винаходу можливі зміни і модифікації. Відповідно, потрібно розуміти, що наведений вище опис передбачається як ілюстративний, але не обмежувачий. Відповідно, об'єм даного винаходу повинен бути визначений не відповідно до наведеного вище опису, а відповідно до нижченаведеної формули винаходу, а також повним об'ємом еквівалентів винаходу.

[00513] Патенти, опубліковані заявки і наукова література, посилання на які наведені в даній заявці, ілюструють рівень знань фахівців у даній області техніки і включені за допомогою посилання у всій повноті тією самою мірою, як якщо вони були включені конкретно і окремо.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I, в якій:



$X^1$  являє собою N або CH;

$X^2$  являє собою  $NR^a$ , O або S;

$X^3$  являє собою  $(CR^4_2)_{1-3}$ ,  $CH_2NR^b$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)NR^b$ ,  $C(=O)CH_2$  або  $C(=O)O$  за умови, що:

коли  $X^3$  являє собою  $CH_2NR^b$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 6,7,8,9-тетрагідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен,

коли  $X^3$  являє собою  $C(=O)NR^b$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 8,9-дигідро-1,2,2a',6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он,

коли  $X^3$  являє собою  $CH_2C(=O)$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 8,9-дигідро-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он, і

коли  $X^3$  являє собою  $C(=O)O$ , трициклічний фрагмент в (I) являє собою 6H-8-окса-1,2,2a',6-тетраазабензо[cd]азулен-7(9H)-он;

$X^4$  являє собою  $CR^2R^3$  або  $NR^3$  за умови, що коли  $X^4$  являє собою  $NR^3$ ,  $X^2$  являє собою  $NR^a$  і  $X^3$  являє собою  $C(=O)$ ;

$R^1$  вибраний з групи, яка складається з: 1-метил-1H-піразол-4-ілу, 1-метил-1H-піразол-3-ілу, 2-етил-2H-піразол-3-ілу, 2-метил-2H-піразол-3-ілу, 2-ізопропіл-2H-піразол-3-ілу, 1-метил-1H-піразол-5-ілу, 1-етил-1H-піразол-5-ілу, 4-метилтіазол-2-ілу, 1-метил-1H-[1,2,4]тріазол-3-ілу, 2-метил-2H-[1,2,3]-тріазол-4-ілу, 1-метил-1H-[1,2,4]-тріазол-5-ілу, 1,3-диметил-1H-піразол-4-ілу, 1,3,5-триметил-1H-піразол-4-ілу, 1-метил-1H-тетразол-5-ілу, 2-метил-2H-тетразол-5-ілу, 5-метил-1,3,4-тіадізол-2-ілу, оксетан-3-ілу, 3-метилоксетан-3-ілу, тетрагідропіран-4-ілу, тетрагідро-2H-піран-4-ілу, тетрагідропіран-3-ілу, 2-метилтетрагідропіран-4-ілу, 2,2-диметилтетрагідропіран-4-ілу, 2-гідроксиметилтетрагідропіран-4-ілу, 3-фтортетрагідропіран-4-ілу і тетрагідрофуран-3-ілу;  $R^2$  вибраний з групи, що складається з:

(a)  $C_{1-10}$ алкілу,

(b)  $C_{2-10}$ алкенілу,

(c)  $C_{1-10}$ галогеналкілу,

(d)  $C_{3-7}$ циклоалкілу або  $C_{3-7}$ циклоалкіл- $C_{1-6}$ алкілу,

(e)  $C_{3-7}$ галогенциклоалкілу або  $C_{3-7}$ галогенциклоалкіл- $C_{1-6}$ алкілу,

(f)  $C_{1-10}$ гідроксіалкілу або  $C_{1-10}$ дигідроксіалкілу,

(g)  $C_{1-3}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкілу,

(h)  $C_{1-3}$ алкілтіо- $C_{1-6}$ алкілу,

(i)  $C_{1-10}$ ціаноалкілу,

(j) фенілу, феніл- $C_{1-3}$ алкілу, фенокси або бензилокси- $C_{1-3}$ алкілу,



- (к) гетероарилу, гетероарил-С<sub>1-3</sub>алкілу або гетероарилокси, де вказаний гетероарильний фрагмент вибраний з групи, що складається з піразолілу, імідазолілу, оксазолілу, ізоазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піридинілу, пірид-2(1Н)-ону і 1-алкілпірид-2(1Н)-ону, і кожний вказаний гетероарил незалежно необов'язково заміщений однією або більше групами, вибраними з групи, що складається з галогену, гідроксилу, N-оксиду, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси, ціано, С<sub>3-6</sub>циклоалкілу і С<sub>1-6</sub>алкілу, де вказаний С<sub>1-6</sub>алкіл незалежно необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з галогену, оксо, гідроксилу або С<sub>1-6</sub>алкокси; і
- (l) фенілтію або фенілтію-С<sub>1-6</sub>алкілу;  
 $R^3$  і  $R^4$  незалежно в кожному випадку являють собою водень або С<sub>1-3</sub>алкіл;  
 $R^a$  і  $R^b$  незалежно являють собою водень або С<sub>1-3</sub>алкіл; або фармацевтична сіль вказаної сполуки;  
 де будь-який фенільний фрагмент необов'язково заміщений одним або більше галогеном, ціано, гідроксилом, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси або С<sub>1-6</sub>алкілом, де вказаний С<sub>1-6</sub>алкіл незалежно необов'язково заміщений однією або більше групами, незалежно вибраними з галогену, оксо, гідроксилу або С<sub>1-6</sub>алкокси; і  
 де кожний циклоалкіл незалежно необов'язково заміщений однією-трьма галогеновими, С<sub>1-6</sub>галогеналкільними, С<sub>1-6</sub>алкокси- або С<sub>1-6</sub>галогеналкокси-групами.
2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $CH_2$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $C(=O)$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $(CH_2)_2$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $CH_2NR^b$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $C(=O)CH_2$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $C(=O)NR^b$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою O,  $X^3$  являє собою  $CH_2$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою O,  $X^3$  являє собою  $(CH_2)_2$  і  $X^4$  являє собою  $CR^2R^3$ .
10. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що  $X^2$  являє собою  $NR^a$ ,  $X^3$  являє собою  $C(=O)$  і  $X^4$  являє собою  $NR^3$ .
11. Сполука за будь-яким з пп. 2-9, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений феніл-С<sub>1-3</sub>алкіл, і  $R^3$  являє собою водень.
12. Сполука за будь-яким з пп. 2-9, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений гетероарил-С<sub>1-3</sub>алкіл, і  $R^3$  являє собою водень.
13. Сполука за будь-яким з пп. 2-9, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси, і  $R^3$  являє собою водень.
14. Сполука за будь-яким з пп. 11-13, яка **відрізняється** тим, що  $CR^2R^3$  знаходиться в (S)-конфігурації.
15. Сполука за будь-яким з пп. 11-13, яка **відрізняється** тим, що  $CR^2R^3$  знаходиться в (R)-конфігурації.
16. Сполука за будь-яким з пп. 11-15, яка **відрізняється** тим, що:  
 $X^2$  являє собою O,  
 $X^3$  являє собою  $CH_2$  або  $(CH_2)_2$ , і  
 $R^1$  являє собою тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл, оксетаніл або необов'язково заміщений піразоліл.
17. Сполука за п. 16, яка **відрізняється** тим, що  $X^3$  являє собою  $(CH_2)_2$ , і  $R^1$  являє собою 1-метил-1Н-піразол-5-іл.
18. Сполука за п. 17, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений бензил.
19. Сполука за п. 17, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений гетероарилметил.
20. Сполука за п. 17, яка **відрізняється** тим, що  $R^2$  являє собою необов'язково заміщений фенокси або гетероарилокси.
21. Сполука за будь-яким з пп. 18-20, яка **відрізняється** тим, що  $R^1$  являє собою 1-метил-1Н-піразол-5-іл.

22. Сполука за п. 21, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою необов'язково заміщений бензил.

23. Сполука за п. 21, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою бензил.

5 24. Сполука за п. 21, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою необов'язково заміщений (1H-піразол-1-іл)метил.

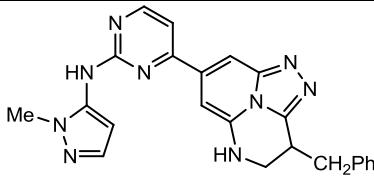
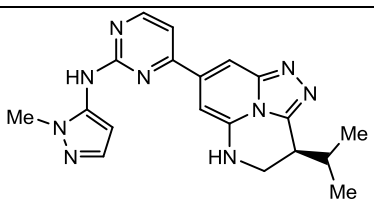
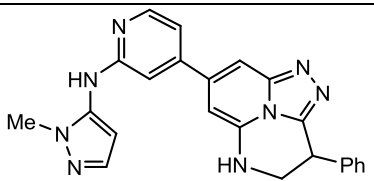
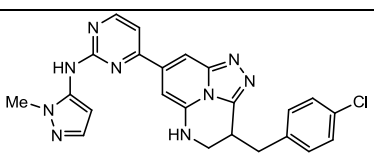
25. Сполука за п. 24, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою (4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил.

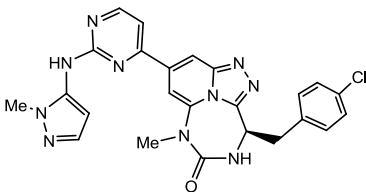
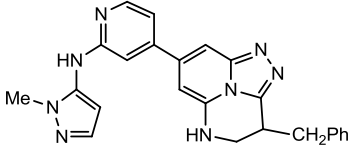
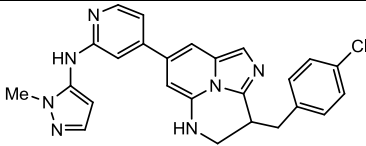
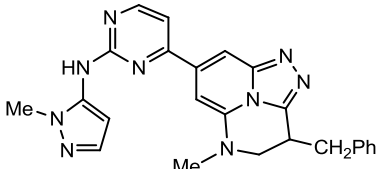
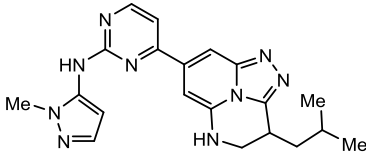
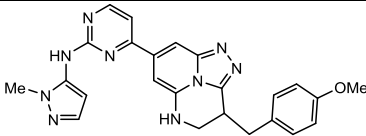
26. Сполука за п. 24, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою (4-трифторметил-1H-піразол-1-іл)метил.

10 27. Сполука за п. 24, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою (4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)метил.

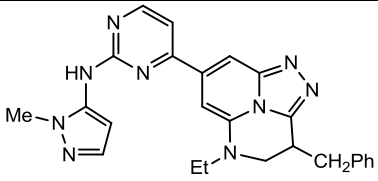
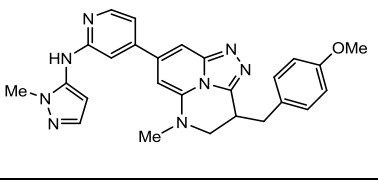
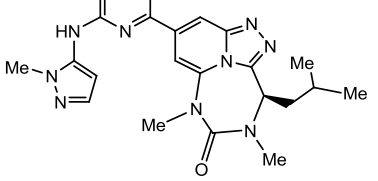
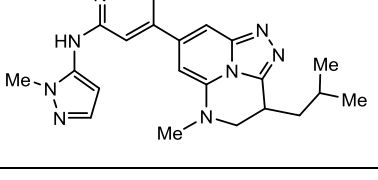
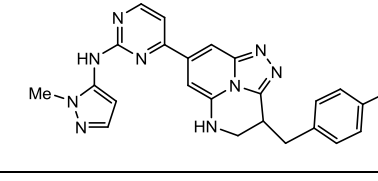
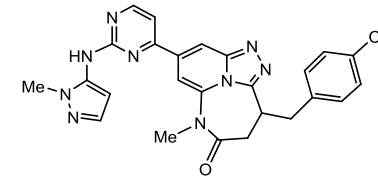
28. Сполука за п. 21, яка **відрізняється** тим, що R<sup>2</sup> являє собою необов'язково заміщений фенокси.

29. Сполука за будь-яким з пп. 1-28, вибрана зі списку, що складається із:

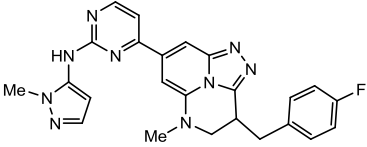
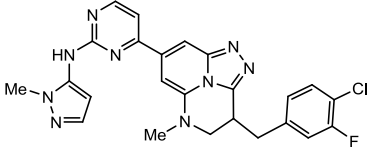
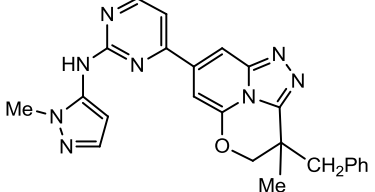
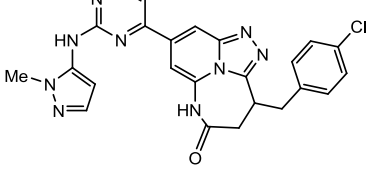
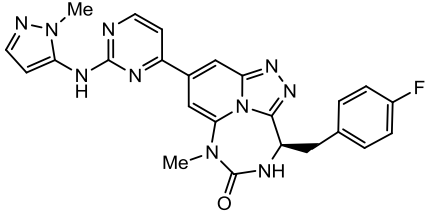
	СТРУКТУРА		НАЗВА
I-2		R	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(3-бензил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-3			S-4-(3-ізопропіл-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-4		S	N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)-4-(3-феніл-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)піридин-2-амін
		R	
I-5		S	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	

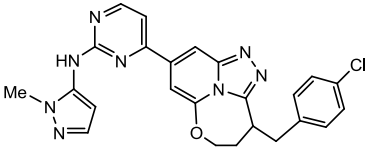
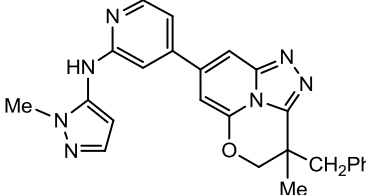
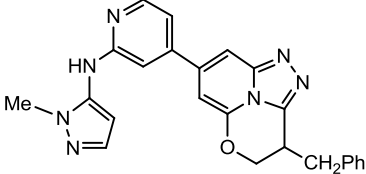
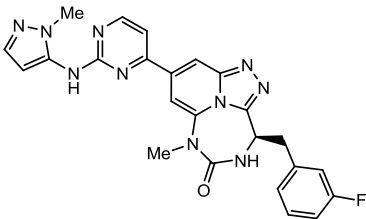
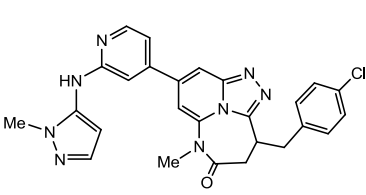
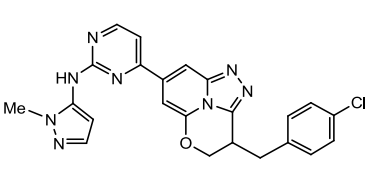
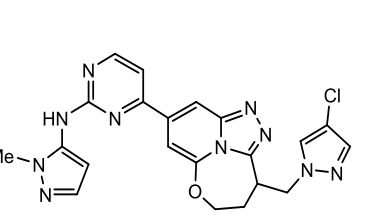
I-6		R	(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
I-7		S	4-(3-бензил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		R	
I-8		S	4-(3-(4-хлорбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		R	
I-9		S	4-(3-бензил-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-10		S	4-(3-ізобутил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-11		S	4-(3-(4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін

		R	
I-12		S	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-13		S	4-(3-(4-хлорбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		R	
I-14		S	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-15		R	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-16		R	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-тіа-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	

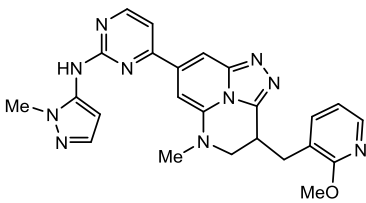
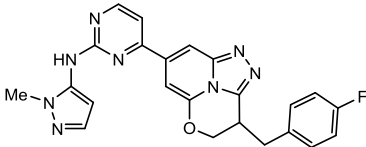
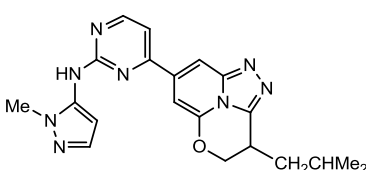
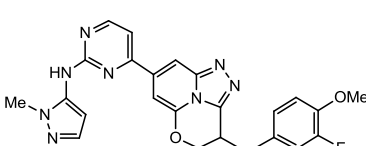
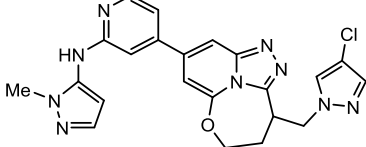
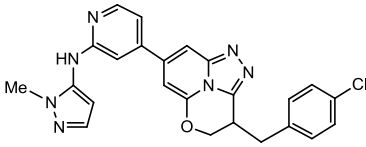
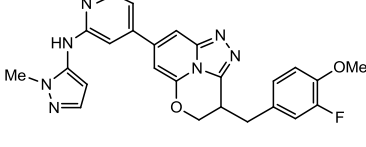
I-17		S	4-(3-бензил-5-етил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-18		R	4-(3-(4-метоксибензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-19		R	(R)-9-ізобутил-6,8-диметил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-20		S	4-(3-ізобутил-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		R	
I-21		S	4-(3-(4-фторбензил)-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-22		S	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		R	

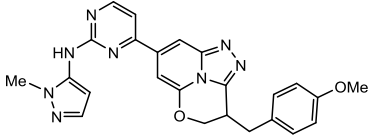
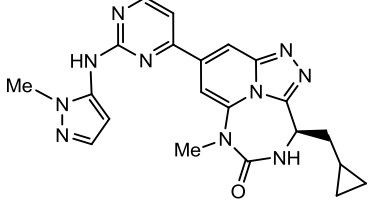
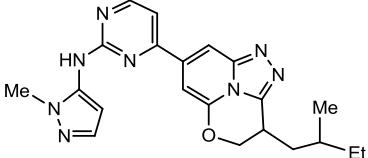
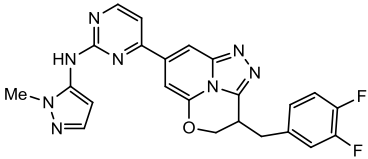
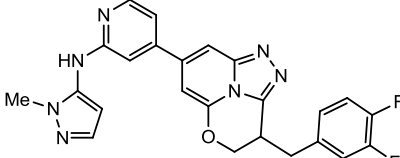
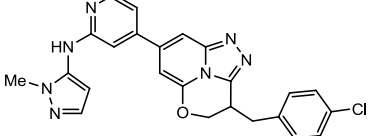
I-23		R	(R)-9-ізобутил-8-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-24		S	4-(3-((6-метоксипіридин-3-іл)метил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-25		R	(R)-9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-26		R	(R)-9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-27		S	4-(3-((6-метоксипіридин-2-іл)метил)-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-28			3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,3,5-пентаазааценафтилен-4(5H)-он
I-29		S	4-(9-((бензилокси)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-30		R	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-

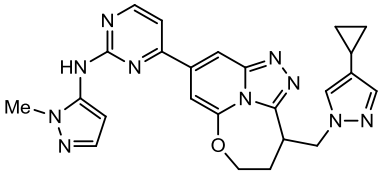
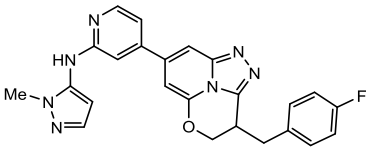
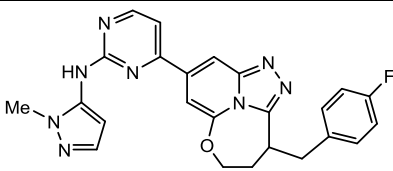
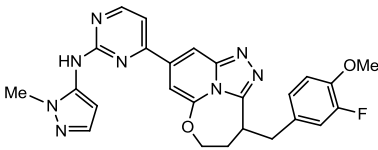
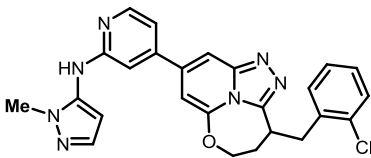
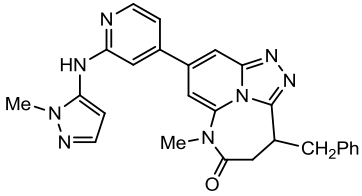
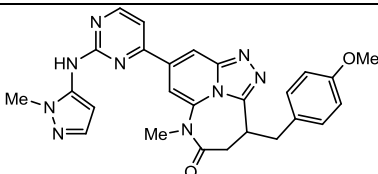
		S	метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
I-31		S	4-(3-(4-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-32		S	4-(3-(4-хлор-3-фторбензил)-5-метил-4,5-дигідро-3Н-1,2,2а¹,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-33			4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-тріазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-34		S	9-(4-хлорбензил)-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он
		R	
I-35		R	(R)-9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6,8-пентаазабензо[cd]азулен-7(6Н)-он

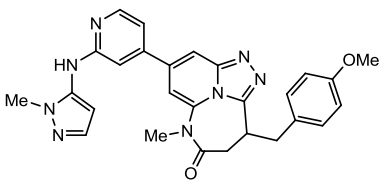
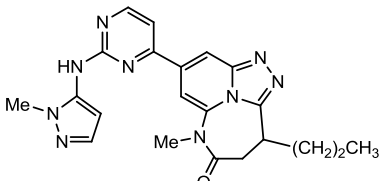
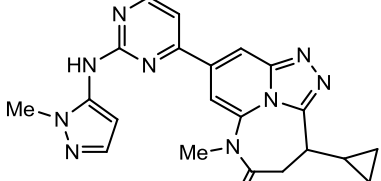
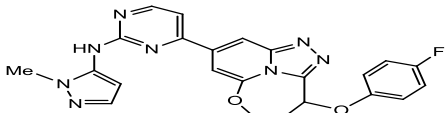
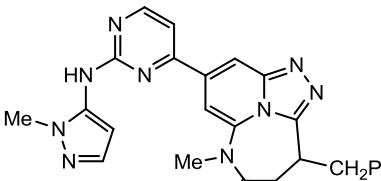
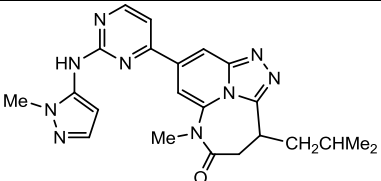
I-36		S	4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-37			4-(3-бензил-3-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
I-38		R	4-(3-бензил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-39		R	(R)-9-(3-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-40		S	9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		R	
I-41		R	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-42		R	S-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	

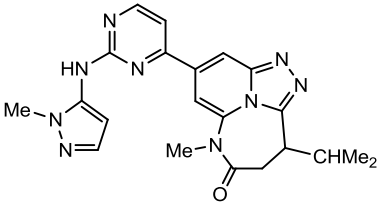
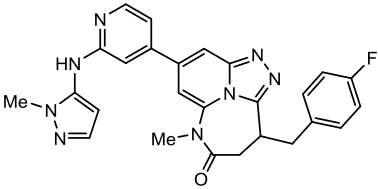
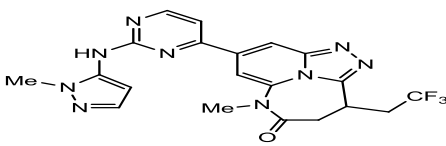
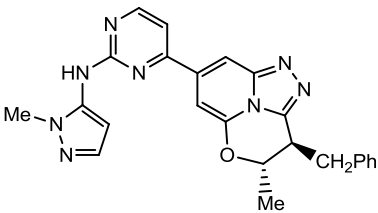
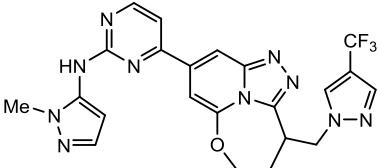


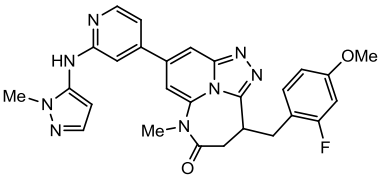
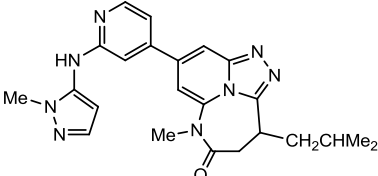
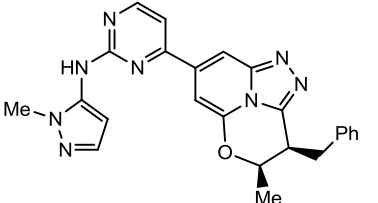
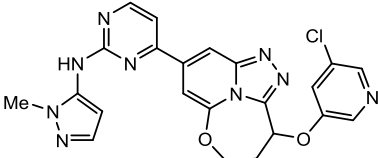
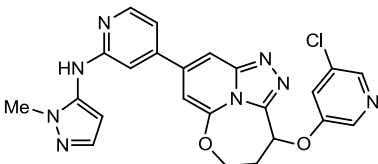
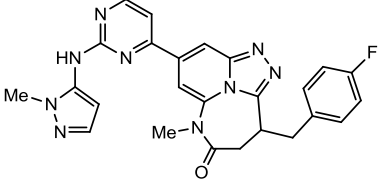
I-43		S	4-(3-((2-метоксипіридин-3-іл)метил)-5-метил-4,5-дигідро-3H-1,2,2a <sup>1</sup> ,5-тетраазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-44		R	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-45		R	4-(3-ізобутил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-46		R	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-47		R	4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-48		R	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-49		R	4-(3-(3-фтор-4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	

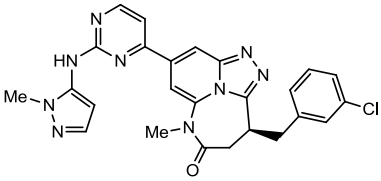
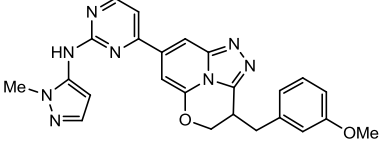
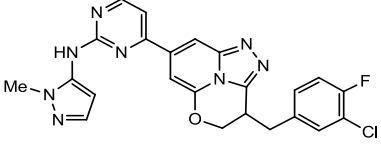
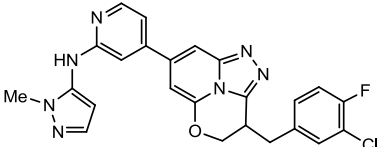
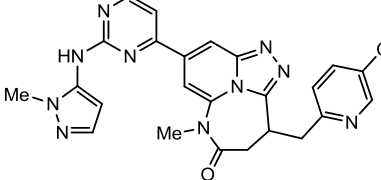
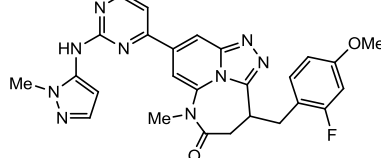
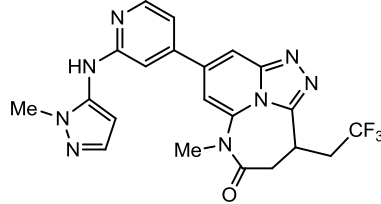
I-50		R	4-(3-(4-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-51			(R)-9-(циклопропілметил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6,8-пентаазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-52		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-(2-метилбутил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-53		R	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-54		R	4-(3-(3,4-дифторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-55		S	4-(3-(4-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		R	

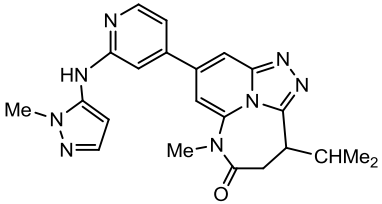
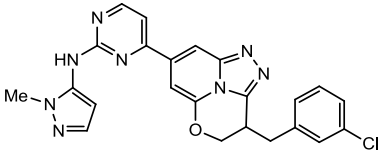
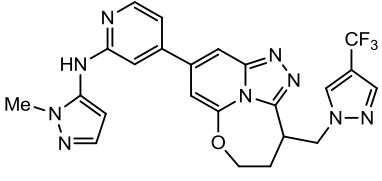
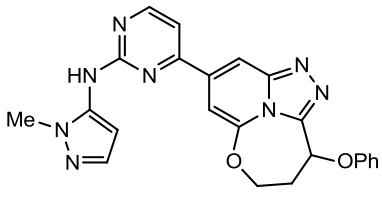
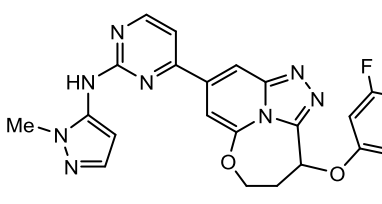
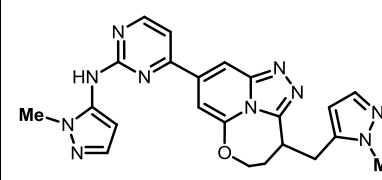
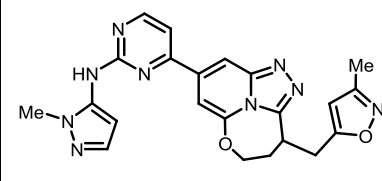
I-56		R	4-(9-((4-циклопропіл-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-57		R	4-(3-(4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-58		R	4-(9-(4-фторбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-59		R	4-(9-(3-фтор-4-метоксибензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-60		R	4-(9-(2-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-61		R	9-бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		S	
I-62		R	9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он

		S	7(6H)-он
I-63		R	9-(4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-64		S	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-9-пропіл-8,9-дигідро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		R	
I-65		R	9-циклопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-66		S	4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a¹-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-67		S	9-бензил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-68		R	9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a¹,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он

		S	ОН
I-69		R	9-ізопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ОН
		S	
I-70		R	9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ОН
		S	
I-71		R	6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2а',6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ОН
		S	
I-72		3R4 S	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а'-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		3S4 R	
I-73		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а'-триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		S	

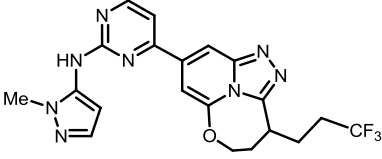
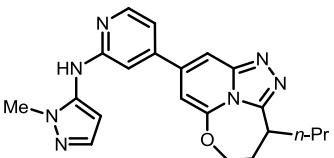
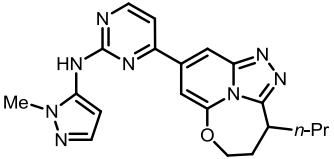
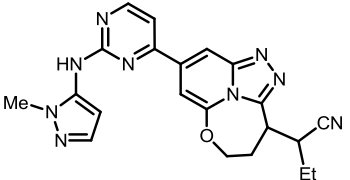
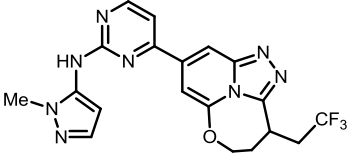
I-74		R	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-75		R	9-ізобутил-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-76		3R4 R	4-(3-бензил-4-метил-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		3S4 S	
I-77		R	4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-78		R	4-(9-((5-хлорпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-79		R	9-(4-фторбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	

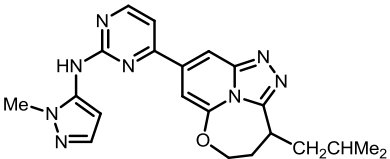
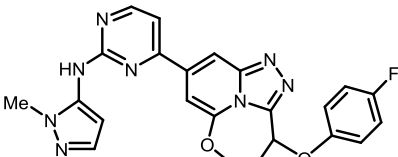
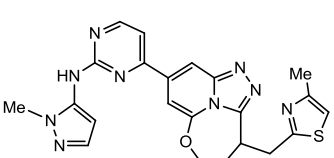
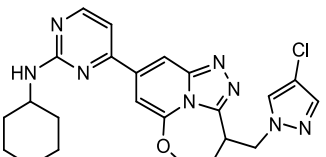
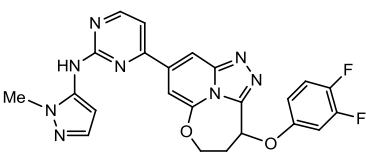
I-80			(S)-9-(3-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
I-81		R	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-82		R	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-83		R	4-(3-(3-хлор-4-фторбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піридин-2-амін
I-84		R	9-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-85		R	9-(2-фтор-4-метоксибензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	
I-86		R	6-метил-4-(2-((1-метил-1H-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[cd]азулен-7(6H)-он
		S	

I-87		R	9-ізопропіл-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2a <sup>1</sup> ,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
		S	
I-88		S	4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-89		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піридин-2-амін
		S	
I-90		S	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-фенокси-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-91		S	4-(9-((5-фторпіридин-3-іл)окси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-92		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-93		S	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((3-метилізоксазол-5-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2a <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		R	



I-94		R	(R)-9-((5-хлорпіридин-2-іл)метил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піридин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а¹,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-он
I-95			4-(3-циклопропіл-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
I-96			4-(3-(3-хлорбензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
I-97		R	4-(3-(3-метоксибензил)-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піридин-2-амін
		S	
I-98			3-(4-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,2,2а¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он
I-99			3-(3,5-дифторбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,2,2а¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он
I-100			3-(3-хлорбензил)-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,2,2а¹,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-он
I-101		S	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(3-пропіл-3,4-дигідро-5-окса-1,2,2а¹-триазааценафтилен-7-іл)піримідин-2-амін

		R	амін
I-102		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-(3,3,3-трифторпропіл)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-103		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піридин-2-амін
		S	
I-104		R	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-пропіл-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-105		S	(S)-2-[4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)]-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-9-іл)бутаннітрил
		S	
I-106		S	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-(2,2,2-трифторетил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		R	

I-107		R	4-(9-ізобутил-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-108		R	4-(9-(4-фторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-109		S	N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-4-(9-((4-метилтіазол-2-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)піримідин-2-амін
		R	
I-110		R	4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		S	
I-111		S	4-(9-(3,4-дифторфенокси)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а <sup>1</sup> -триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-амін
		R	

або фармацевтична сіль вказаної сполуки.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 для застосування для лікування ракового або гіперпроліферативного захворювання.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 для застосування як лікарського засобу.

32. Сполука за будь-яким з пп. 1-29 для застосування в терапії.

33. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжну речовину або розріджувач.

34. Спосіб інгібування активності протеїнкінази ERK для лікування ракового або гіперпроліферативного захворювання у пацієнта, який потребує цього, що включає стадію введення вказаному пацієнту сполуки за будь-яким з пп. 1-29, де вказане ракове або гіперпроліферативне захворювання вибрано з групи, що складається з аденоми, раку сечового міхура, раку мозку, раку молочної залози, раку товстої кишки, епідермальної карциноми, фолікулярної карциноми, раку сечостатевої системи, гліобластоми, хвороби Ходжкіна, раку органів голови і шиї, гепатоми, кератоакантоми, раку нирки, великоклітинної карциноми, лейкемії, аденокарциноми легенів, раку легенів, захворювань лімфатичної системи, меланоми і немеланоцитарного раку шкіри, мієлодиспластичного синдрому, нейробластоми, неходжкінської лімфоми, раку яєчника, папілярної карциноми, раку підшлункової залози, раку передміхурової залози, раку прямої кишки, саркоми, дрібноклітинного раку, раку яєчка, тетракарциноми, раку щитовидної залози і недиференційованої карциноми.

35. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що вказане гіперпроліферативне захворювання вибрано з групи, що складається з меланоми, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози, колоректального раку, раку легень, раку молочної залози і раку яєчника.

36. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що вказане гіперпроліферативне захворювання вибрано з групи, що складається з гострого мієлобластного лейкозу, хронічного мієломоноцитарного лейкозу, хронічного мієлолейкозу, множинної мієломи і мієлоїдного лейкозу.

5 37. Спосіб за п. 34, який **відрізняється** тим, що сполуку за будь-яким з пп. 1-29 вводять спільно з щонайменше одним іншим хіміотерапевтичним агентом, що застосовується для лікування або полегшення стану при гіперпроліферативному захворюванні.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29 для отримання лікарського засобу для лікування гіперпроліферативного захворювання.

10 39. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29, для застосування в лікуванні гіперпроліферативного захворювання.

40. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука вибрана з:

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

15 (R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

20 3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-ону;

9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

(S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

25 (R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

30 (R)-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну; або

(S)-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки.

35 41. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вказана сполука вибрана з:

4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(R)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

40 (S)-4-(9-(4-хлорбензил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

3-бензил-5-метил-7-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-3Н-1,1,2а<sup>1</sup>,3,5-пентаазааценафтилен-4(5Н)-ону;

45 9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

(S)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

(R)-9-(4-хлорбензил)-6-метил-4-(2-((1-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)піримідин-4-іл)-8,9-дигідро-1,2,2а<sup>1</sup>,6-тетраазабензо[сd]азулен-7(6Н)-ону;

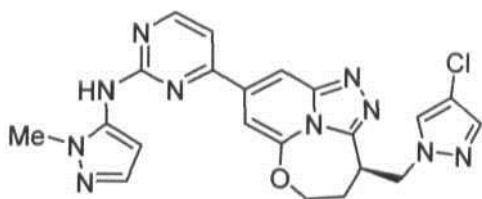
50 4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

(R)-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну; або

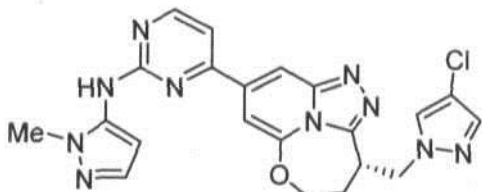
55 (S)-4-(9-((4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7Н-6-окса-1,2,2а<sup>1</sup>-триазабензо[сd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;

або фармацевтично прийнятної солі вказаної сполуки, і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, допоміжна речовина або розріджувач.

42. Сполука за п. 1, яка являє собою



(R)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну; або



- 5 (S)-4-(9-((4-хлор-1H-піразол-1-іл)метил)-8,9-дигідро-7H-6-окса-1,2,2a<sup>1</sup>-триазабензо[cd]азулен-4-іл)-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-аміну;  
або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки.

10

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,  
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601