(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201690734 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.10.31

(22) Дата подачи заявки
2014.10.17

(51) Int. Cl. ***A61K 31/472*** (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ БРОМОДОМЕНА

(31) **61/893,133; 61/931,467**
(32) **2013.10.18; 2014.01.24**
(33) **US**
(86) **PCT/US2014/061261**
(87) **WO 2015/058160 2015.04.23**

(71) Заявитель:
СЕЛДЖЕН КВОНТИСЕЛ РИСЁРЧ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Беннет Майкл Джон, Бетанкор Хуан Мануэль, Болор Амок, Калдор Стивен В., Стэффорд Джеффри Алан, Вил Джеймс Марвин (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к замещенным гетероциклическим соединениям, композициям, содержащим указанные соединения, и применению указанных соединений и композиций для эпигенетической регуляции путем ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновых областей белков, таких как гистоны. Указанные композиции и способы могут быть использованы для лечения рака и неопластических заболеваний.

201690734 A1

201690734 A1

ИНГИБИТОРЫ БРОМОДОМЕНА

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 61/893,133, поданной 18 октября 2013 г., и предварительной заявке на патент США No. 61/931,467, поданной 24 января 2014 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством отсылки.

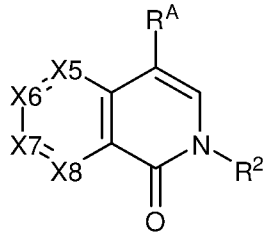
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Существует потребность в данной области техники в эффективном лечении рака и неопластических заболеваний.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке предлагаются замещенные гетероциклические соединения и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения. Заявленные соединения и композиции полезны для эпигенетической регуляции путем ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновых областей белков, таких как гистоны. Кроме того, предлагаемые соединения и композиции полезны для лечения онкозаболеваний, таких как NUT-карцинома средней линии, лимфома Беркитта, рак простаты, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легких и/или меланома, и тому подобное. Замещенные гетероциклические соединения, описанные в настоящем документе, основаны на изохинолинонах и родственных им гетероциклических структурах. Указанные изохинолиноны и родственные гетероциклические структуры являются замещенными в 4 положении такой группой, как арил, гетероарил и тому подобное, а также на атоме азота изохинолинона или родственной гетероциклической структуры небольшой алкильной группой, такой как метильная группа.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (I)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

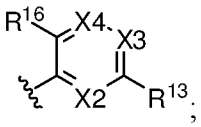
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2-, –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

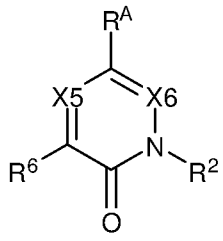
X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, алкил, -CN или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (II)

где

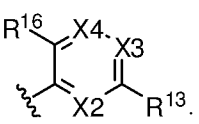
R^2 представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, аралкил или гетероарилалкил;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси, -S-алкил, циклоалкилалкокси, гетероциклил, аралкокси, гетероарилокси, арилокси, алкинилокси или –N(H)COалкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -N(R^{22})SO_2R^{21}, -SO_2N(R^{22})$_2$, –N(R^{22})SO_2N(R^{22})$_2$, -CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})COR^{21}, -COR^{21}, -OC(O)N(R^{22})$_2$, -OSO_2N(R^{22})$_2$ или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, алкокси, арилокси, аралкилокси, циклоалкилалкилокси, гетероциклилокси, гетероарилалкилокси или алкинилокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген, -N(H)COX или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

при условии, что когда X6 представляет собой N, тогда R^5 и R^6 не являются водородом.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены путем ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент была конкретно и индивидуально указана как включенная путем ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Использованные в данном описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на термин "агент" включает множество таких агентов, и ссылка на термин "клетка" включает ссылку на одну или более клетку (или на множество клеток) и их эквивалентов, известных специалистам в данной области, и так далее. В том случае, когда в данной заявке используются диапазоны для описания физических свойств, таких как молекулярная масса, или химических свойств, таких как химические формулы, подразумевается, что включены все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные соответствующие им варианты осуществления изобретения. Термин "около", когда речь идет о числе или числовом диапазоне, означает, что упомянутое число или числовой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, число или числовой диапазон может варьироваться от 1% до 15% от указанного числа или диапазона числовых значений. Термин "содержащий" (и связанные с ним термины, такие как «содержат» или «содержит», или «имеющий» или «включающий") не предназначен для исключения в других некоторых вариантах осуществления, например, вариант осуществления любого химического соединения, композиции, методики или способа, или тому подобное, описанный в данном документе, может "включать" или "по существу состоять из" описанных признаков.

Определения

Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения следующие термины имеют значения, указанные ниже, если не указано иное.

"Амино" относится к $–NH_2$ радикалу.

"Циано" относится к -CN радикалу.

"Нитро" относится к $-NO_2$ радикалу.

"Окса" относится к -O- радикалу.

"Оксо" относится к =O радикалу.

"Тиоксо" относится к =S радикалу.

"Имино" относится к =N-H радикалу.

"Оксимо" относится к =N-OH радикалу.

"Гидразино" относится к $=N-NH_2$ радикалу.

"Алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенных связей и имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C_1-C_{15} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C_1-C_{13} алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C_1-C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (например, C_1 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C_5-C_{15} алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 алкил). В других вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропил (*н*-пропил), 1-метилэтил (*изо*-пропил), 1-бутил (*н*-бутил), 1-метилпропил (втор-бутил), 2-метилпропил (*изо*-бутил), 1,1-диметилэтил (*трет*-бутил), 1-пентил (*н*-пентил). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если конкретно не указано иное в описании, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом),

карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы –О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше.

"Алкенил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, и имеющую от одного до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (т.е., винил), проп-1-енил (т.е., аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил, и тому подобное. Если конкретно не указано иное в описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

"Алкинил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь, имеющую от одного до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, и тому подобное. Если конкретно не указано иное в описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин «алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенность и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *н*-бутилен, и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. Места присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и радикальной группе могут проходить через один атом углерода в алкиленовой цепи или через любые два атома углерода в цепи. В некоторых вариантах осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C_1-C_8 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода

(например, C_1-C_5 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C_1-C_4 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (например, C_1-C_3 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (например, C_1-C_2 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит один атом углерода (например, C_1 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 алкилен). Если конкретно не указано иное в описании, алкиленовая цепь необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "алкинилен" или "алкиниленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь и имеющей от одного до двенадцати атомов углерода. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. В некоторых вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до восьми атомов углерода (например, C_2-C_8 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкинилен). В других

вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до четырех атомов углерода (например, C_2-C_4 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до трех атомов углерода (например, C_2-C_3 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит два атома углерода (например, C_2 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C_5-C_8 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C_2-C_5 алкинилен). В других вариантах осуществления алкинилен содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3-C_5 алкинилен). Если конкретно не указано иное в описании, алкиниленовая цепь необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галогеном, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсиланилом, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-OC(O)-N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, карбоциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), карбоциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом).

Термин "арил" относится к радикалу, образованному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и от пяти до восьми атомов углерода, где, по меньшей мере, одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т. е., оно содержит циклическую делокализованную (4n+2) π–электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы, как бензол, флюорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если конкретно не указано иное в описании, термин "арил" или префикс "ар-"

(такой как в "аралкил") предназначен для включения арильных радикалов, независимо замещенных одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

Термин "аралкил" относится к радикалу формулы $-R^c$-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен, и тому подобное. Алкиленовая цепь аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

Термин "аралкенил" относится к радикалу формулы $–R^d$-арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

Алкениленовая цепь аралкенильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

Термин "аралкинил" относится к радикалу формулы -R^e-арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Алкиниленовая цепь аралкинильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

Термин "аралкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы -O-R^c-арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен, и тому подобное. Алкиленовая цепь аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала является необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

Термин "карбоциклил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления карбоциклил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах осуществления карбоциклил содержит от пяти до семи атомов углерода. Карбоциклил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Карбоциклил может быть насыщенным (т.е., содержащим только одинарные С-С связи) или ненасыщенным (т.е., содержащим одну или более двойных или тройных связей). Полностью насыщенный карбоциклильный радикал также упоминается как "циклоалкил." Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептил и циклооктил. Ненасыщенный карбоциклил также упоминается как "циклоалкенил." Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические карбоциклильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (т.е., бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил, и тому подобное. Если иное конкретно не указано в описании, термин "карбоциклил" предназначен для включения карбоциклильных радикалов, которые являются необязательно замещенными одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно

замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой непосредственно связь или прямой или разветвленный алкилен или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямой или разветвленный алкилен или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

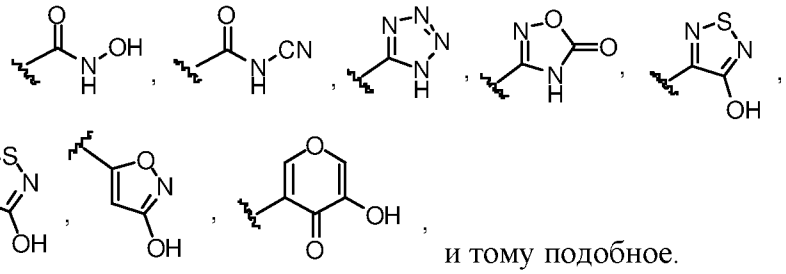
Термин "карбоциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$-карбоциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал являются необязательно замещенными, как определено выше.

"Карбоциклилалкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$-карбоциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Алкиленовая цепь и карбоциклильный радикал являются необязательно замещенными, как определено выше.

Термин "карбоциклилалкинил" относится к радикалу формулы $-R^c$-карбоциклил, где R^c представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Карбоциклильная часть карбоциклилалкинильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для карбоциклильной группы. В некоторых вариантах осуществления карбоциклильная группа представляет собой циклоалкильную группу. Алкиниленовая

часть цепи карбоциклилалкинильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

Используемый в настоящем описании “биоизостер карбоновой кислоты” относится к функциональной группе или фрагменту, которые демонстрируют сходные физические, биологические и/или химические свойства как фрагмент карбоновой кислоты. Примеры биоизостеров карбоновой кислоты включают, но не ограничиваются ими,



и тому подобное.

"Гало" или "галоген" относится к заместителям бром, хлор, фтор или иод.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более радикалами фтора, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, и тому подобное. Алкильная часть фторалкильного радикала может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкильной группы.

"Гетероциклил" относится к стабильному от 3- до 18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если конкретно не указано иное в описании, гетероциклильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную или мостиковую кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклильном радикале необязательно могут быть окислены. Один или более атомов азота, если присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероциклильный радикал является частично или полностью насыщенным. Гетероциклил может быть присоединен к остальной части молекулы через атом кольца (колец). Примеры таких гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, и 1,1-диоксо-тиоморфолинил. Если конкретно не указано иное в описании, термин

"гетероциклил" предназначен для включения гетероциклильных радикалов, как определено выше, которые являются необязательно замещенными одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь, или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"*N*-гетероциклил" или "*N*-присоединенный гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему, по меньшей мере, один атом азота, и в котором точка присоединения гетероциклильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом азота в гетероциклильном радикале. *N*-гетероциклильный радикал является необязательно замещенным, как определено выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких *N*-гетероциклильных радикалов

включают, но не ограничиваются ими, 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

"*C*-гетероциклил" или "*C*-присоединенный гетероциклил" относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, и в котором точка присоединения гетероциклильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом углерода в этом гетероциклильном радикале. *C*-гетероциклильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероциклильных радикалов. Примеры таких *C*-гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, 2-морфолинил, 2-, или 3-, или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил, и тому подобное.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$-гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, этот гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть гетероциклилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероциклилалкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы $-O-R^c$-гетероциклил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, этот гетероциклил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь радикала гетероциклилалкокси является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклильная часть радикала гетероциклилалкокси является необязательно замещенной, как определено выше для гетероциклильной группы.

"Гетероарил" относится к радикалу, образованному из от 3- до 18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от двух до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Используемый в настоящем описании, гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, где, по меньшей мере, одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть, оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π–электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированную или мостиковую кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале является необязательно окисленным. Один или более атомов азота, если

присутствуют, необязательно кватернизированы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через атом кольца (колец). Примеры гетероарилов включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензиндолил, 1,3-бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензо[d]тиазолил, бензотиадиазолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, бензо[b][1,4]оксазинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотиено[3,2-d]пиримидинил, бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, циклопента[d]пиримидинил, 6,7-дигидро-5H-циклопента[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6-дигидробензо[h]хиназолинил, 5,6-дигидробензо[h]циннолинил, 6,7-дигидро-5H-бензо[6,7]циклогепта[1,2-c]пиридазинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, фуро[3,2-c]пиридинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиримидинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридазинил, 5,6,7,8,9,10-гексагидроциклоокта[d]пиридинил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, 5,8-метано-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, нафтиридинил, 1,6-нафтиридинонил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-октагидробензо[h]хиназолинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, пиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиримидинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пирролил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолинил, 5,6,7,8-тетрагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[4,5]тиено[2,3-d]пиримидинил, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,5-c]пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиено[2,3-d]пиримидинил, тиено[3,2-d]пиримидинил, тиено[2,3-c]пиридинил и тиофенил (т.е., тиенил). Если конкретно не указано иное в описании, термин "гетероарил" предназначен для включения гетероарильных радикалов, как определено выше, которые являются необязательно замещеннымиодним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, галоалкенила, галоалкинила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного

гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значения 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значения 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значения 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), арил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидрокси, метокси или трифторметилом), каждый R^b независимо представляет собой прямую связь, или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и где каждый из вышеуказанных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

"*N*-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему, по меньшей мере, один атом азота, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как определено выше для гетероарильных радикалов.

"*C*-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы проходит через атом углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарил радикал является необязательно замещенным, как определено выше для гетероарильных радикалов.

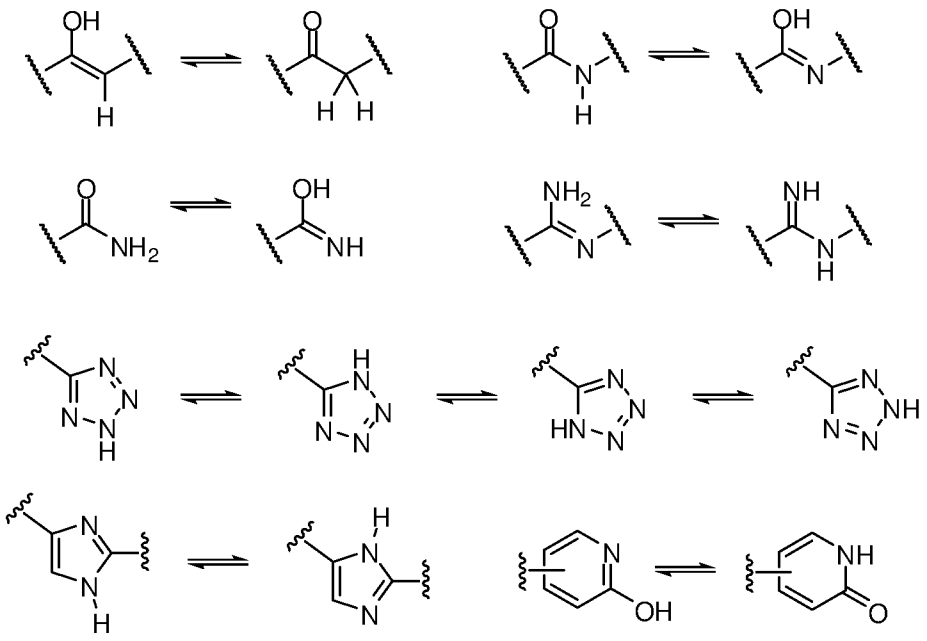
"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$-гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, этот гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено

выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкокси" относится к радикалу, присоединенному через атом кислорода, формулы –O-R^c-гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, этот гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Алкиленовая цепь радикала гетероарилалкокси является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть радикала гетероарилалкокси является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько асимметрических центров и могут, таким образом, приводить к возникновению энантиомеров, диастереомеров и другие стереоизомерных форм, которые могут быть определены, в терминах абсолютной стереохимии, как (*R*)- или (*S*)-. Если не указано иное, предполагается, что все стереоизомерные формы соединений, описанных в данном документе, предусмотрены настоящим описанием. Когда описанные здесь соединения содержат алкеновые двойные связи, и если не указано иное, предполагается, что данное описание включает как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (например, цис- или транс-). Аналогичным образом, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы также предназначены для включения. Термин "геометрический изомер" относится к *E* или *Z* геометрическим изомерам (например, цис- или транс-) алкеновой двойной связи. Термин "позиционный изомер" относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара-изомеры вокруг бензольного кольца.

Термин "таутомер" относится к молекуле, в которой возможен протоновый сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Соединения, представленные в настоящем документе, могут, в некоторых вариантах осуществления, существовать в виде таутомеров. В случаях, когда таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе физического состояния, температуры, растворителя и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



Термин "необязательный" или "необязательно" означает, что в дальнейшем описанное событие или условие может или не может иметь место, и что описание включает случаи, когда событие или условие имеет место, и случаи, в которых это не так. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть или не быть замещенным, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие заместитель.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» включает соли присоединения как кислоты, так и основания. Фармацевтически приемлемая соль любого из замещенных гетероциклических производных соединений, описанных в данном документе, предназначена для охвата любых и всех форм фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в настоящей заявке, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

Термин "фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты" относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфористая кислота, и тому подобное. Также включенными являются соли, которые образованы органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксильные алкановые кислоты, алкандионовые кислоты,

ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, р-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, и тому подобное. Приведенные в качестве примера соли, таким образом, включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себакаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты, и тому подобное. Рассматриваются также соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (смотри, например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислоты основных соединений могут быть получены взаимодействием форм свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты с получением соли в соответствии со способами и методиками, с которыми знаком специалист в данной области.

Термин "фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и тому подобное. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-

дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное. См. Berge et al., выше.

Используемые в настоящем описании термины "лечение" или "лечить", или "временно облегчать" или "уменьшать интенсивность симптомов заболевания" используются здесь как взаимозаменяемые. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтический эффект и/или профилактическое действие. Под термином "терапевтический эффект" понимается ликвидация или ослабление симптомов основного заболевания, которое подвергается лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается при ликвидации или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, вследствие чего наблюдается улучшение у пациента, несмотря на то, что пациент может все еще страдать от основного расстройства. Для профилактического воздействия композиции могут быть введены пациенту с риском развития определенного заболевания, или пациенту, жалующемуся на один или несколько физиологических симптомов заболевания, даже если диагноз этого заболевания, возможно, не был поставлен.

Термин "пролекарство" предназначен для обозначения соединения, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Таким образом, термин "пролекарство" относится к предшественнику биологически активного соединения, которое является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение часто обеспечивает преимущества в растворимости, совместимости тканей или замедленном высвобождении в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 Elsevier, Amsterdam).

Обсуждение пролекарств приводится в Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Термин «пролекарство» также предназначен для включения любых ковалентно связанных носителей, которые высвобождают активное соединение *in vivo*, когда такое пролекарство введено млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано в настоящем документе, могут быть получены путем модификации

функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо обычной манипуляцией, или *in vivo* до исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, амино или меркапто группа связана с любой группой, которая, когда пролекарство активного соединения вводят субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксильной, свободной амино или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, ацетат, формиат и бензоат производные спиртовых или аминовых функциональных групп в активных соединениях, и тому подобное.

Если не указано иное, структуры, изображенные здесь, предназначены для включения соединений, которые отличаются только присутствием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

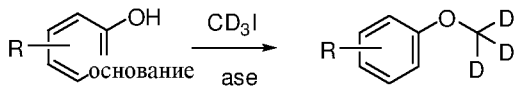
Соединения по настоящему изобретению необязательно содержат несвойственные пропорции атомных изотопов одного или более атомов, образующих такие соединения. Например, соединения могут быть помечены изотопами, такими как, например, дейтерий (^{2}H), тритий (^{3}H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Рассматриваются все изотопные замещения ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{125}I. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и нет, включены в объем настоящего изобретения.

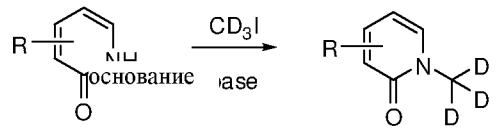
В некоторых вариантах осуществления в соединениях, описанных здесь, некоторые или все атомы ^{1}H заменены атомами ^{2}H. Способы синтеза для дейтерийсодержащих замещенных гетероциклических производных соединений известны в данной области и включают, только в качестве неограничивающего примера, приведенные ниже способы синтеза.

Дейтерированные исходные материалы легко доступны и подвергаются способам синтеза, описанным в данном документе, с получением для синтеза дейтерий-содержащих замещенных гетероциклических производных соединений. Большое количество дейтерий-содержащих реагентов и компонентов коммерчески доступны от химических поставщиков, таких, как Aldrich Chemical Co.

Реагенты переноса дейтерия, пригодные для использования в реакциях нуклеофильного замещения, такие, как метил йодистый-d_3 (CD_3I), легко доступны и могут быть использованы для переноса дейтерий-замещенного атома углерода при условиях

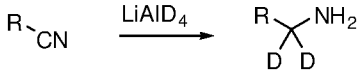
реакции нуклеофильного замещения на реакционный субстрат. Использование CD_3I проиллюстрировано, только в качестве примера, на реакционных схемах ниже.

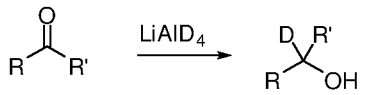




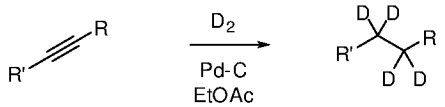
Реагенты переноса дейтерия, такие как литий-алюминий дейтерид ($LiAlD_4$), используются для переноса дейтерия в восстановительных условиях на реакционный субстрат. Использование $LiAlD_4$ проиллюстрировано, только в качестве примера, на реакционных схемах ниже.

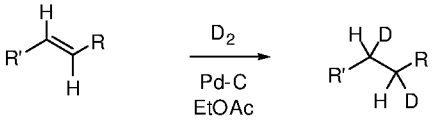


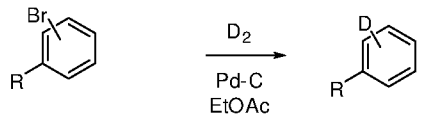




Газообразный дейтерий и палладиевый катализатор используют для восстановления ненасыщенных связей углерод-углерод и для проведения восстановительного замещения связей углерод-галоген в арилах, как проиллюстрировано, только в качестве примера, на реакционных схемах ниже.







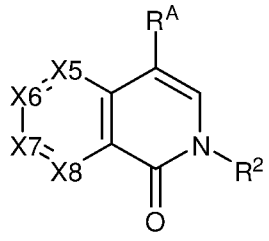
В одном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит один атом дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит два атома дейтерия. В другом варианте осуществления

соединение, описанное в настоящем документе, содержит три атома дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит четыре атома дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит пять атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит шесть атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, содержит более чем шесть атомов дейтерия. В другом варианте осуществления соединение, описанное в данном документе, полностью замещено атомами дейтерия и не содержит незаменяемых атомов водорода ^{1}H. В одном варианте осуществления уровень включения дейтерия определяется способами синтеза, в которых дейтерированный синтетический компонент используется в качестве исходного материала.

Замещенные гетероциклические соединения

В данном документе описаны замещенные гетероциклические соединения, которые являются ингибиторами бромодомена. Эти соединения и композиции, содержащие эти соединения, могут быть использованы для лечения онкозаболевания и новообразования. Соединения, описанные здесь, могут, следовательно, быть полезными для лечения NUT-карциномы средней линии, лимфомы Беркитта, рака простаты, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака легких и/или меланомы, и тому подобное.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (I)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

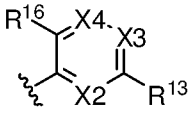
R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,

гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или $C\text{-}R^{12}$, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, $-CH_2-$, $-CH(C_1\text{-}C_4$ алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C\text{-}R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или $C\text{-}R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, алкил, -CN или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

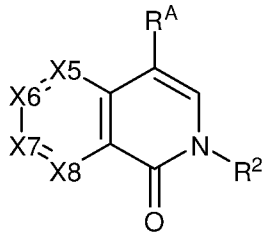
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или

циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X4 представляет собой C-R^{15}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где W представляет собой –O- и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где W представляет собой –O- и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где W представляет собой –O- и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (I), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (Ia)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

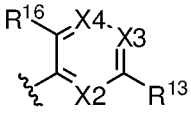
R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,

гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или $C\text{-}R^{12}$, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C\text{-}R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или $C\text{-}R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, алкил, -CN или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

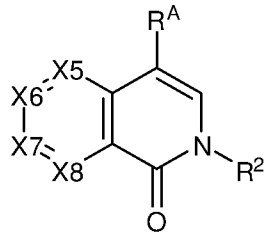
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^{21} представляет собой алкил,

циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X4 представляет собой C-R^{15}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (Ia), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib),



Формула (Ib)

где

R^2 выбран из CH_3;

X5 представляет собой C-H;

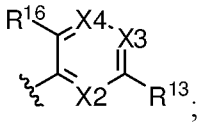
X6 представляет собой C-R^6;

X7 представляет собой C-R^7;

X8 представляет собой C-H;

R^6 представляет собой водород или галоген;

R^7 представляет собой водород или галоген;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой C-H;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил, или C_1-C_3 алкокси;

X4 представляет собой $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород или галоген;

R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой водород.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой галоген.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой водород.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой $–CH_2-$, и Z представляет собой $-SO_2R^{21}$ или $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления

относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{22} представляет собой водород или метил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, и Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$ или $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, и Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой гетероциклил или гетероциклилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, и R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, R^{21} представляет собой алкил, и указанный алкил представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, и Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{22} представляет собой водород или метил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$, и, по меньшей мере, один R^{22} представляет собой алкил, циклоалкил или аралкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{21} представляет собой гетероциклил или гетероциклилалкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{22} представляет собой водород или метил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его

фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где, по меньшей мере, один R^{22} представляет собой алкил, циклоалкил или аралкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где указанный алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где указанный C_1-C_4 алкил представляет собой C_1 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где R^{14} представляет собой водород, и R^{15} представляет собой водород.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –S-. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –O-.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –NH-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой связь, и X представляет собой алкил.

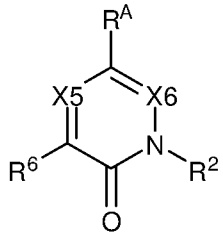
Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –NH-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант

осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой связь, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –NH-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где W представляет собой связь, и X представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, W представляет собой –O-, и X представляет собой арил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему структуру Формулы (Ib), где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (II)

где

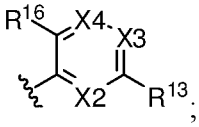
R^2 представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, аралкил или гетероарилалкил;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой $C-R^5$ или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой $C-R^5$, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси, -S-алкил, циклоалкилалкокси, гетероциклил, аралкокси, гетероарилокси, арилокси, алкинилокси, или –N(H)COалкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, алкокси, арилокси, аралкилокси, циклоалкилалкилокси, гетероциклилокси, гетероарилалкилокси или алкинилокси;

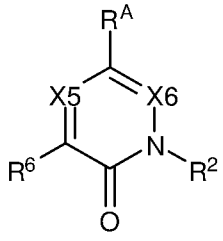
R^{16} представляет собой водород, галоген, -N(H)COX или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

при условии, что когда X6 представляет собой N, тогда R^5 и R^6 не являются водородом.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (IIa)

где

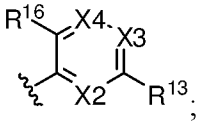
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси или циклоалкилалкокси;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или -CH_2-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

при условии, что когда X6 представляет собой N, тогда R^5 и R^6 не являются водородом.

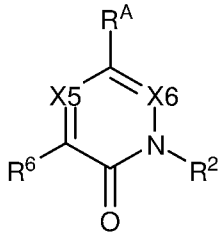
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X6 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X5 представляет собой C-R^5. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^6 представляет собой водород, галоген или алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой -

$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где W представляет собой –O- и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIa), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (IIb)

где

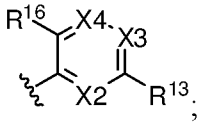
R^2 представляет собой CH_3;

X6 представляет собой C-H;

X5 представляет собой C-R^5;

R^5 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген или алкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или -CH_2-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N;

X4 представляет собой C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

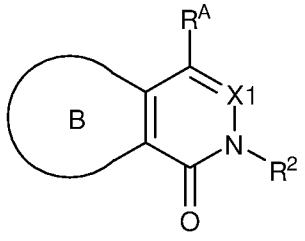
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^6 представляет собой C_1-C_3 алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^6 представляет собой C_1 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Y представляет собой –CH_2-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой -SO_2R^{21}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где

Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^{21} представляет собой C_1-C_2 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой связь, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой связь, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где W представляет собой связь, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IIb), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли,



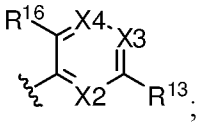
Формула (III)

где

R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или азота;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -N(R^{22})SO_2R^{21}, -SO_2N(R^{22})$_2$, –N(R^{22})SO_2N(R^{22})$_2$, -CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})COR^{21}, -OC(O)N(R^{22})$_2$, -OSO_2N(R^{22})$_2$ или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

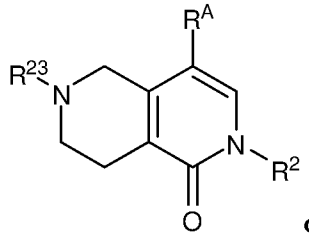
R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), имеющему структуру Формулы (IIIa):



Формула (IIIa)

где

кольцо B представляет собой 6-членное кольцо, имеющее один атом азота;

R^{23} выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, -COR^{24}, -CO_2R^{24}, -$CONH(R^{24})$, -$CON(R^{24})_2$ или SO_2R^{24}; и

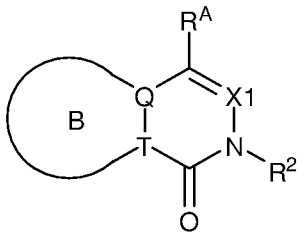
каждый R^{24} независимо выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой -SO_2R^{21}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой -$SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к

соединению Формулы (III), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (III), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (IV)

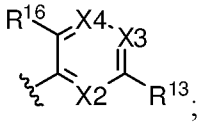
где

Q представляет собой N, и T представляет собой C, или Q представляет собой C, и T представляет собой N;

Кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое азотсодержащее гетероарильное кольцо, имеющее один или более атомов азота;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или -CH_2-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

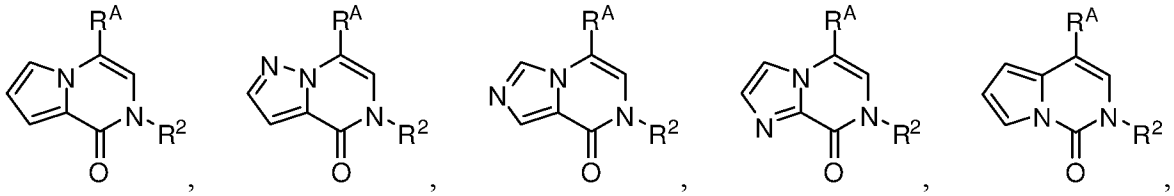
каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X2 и X3 представляют собой N. Другой

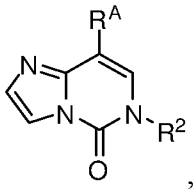
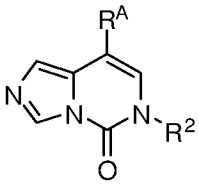
вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где соединение Формулы (IV) выбрано из группы:


,

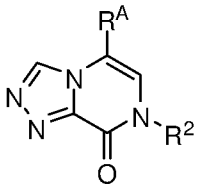
,

,

,

,

и

.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где соединение Формулы (IV) имеет структуру:

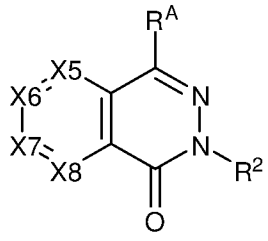

или

.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Q представляет собой N, и T представляет собой C. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Q представляет собой C, и T представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z

представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (V)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой $C\text{-}R^5$ или N;

X6 представляет собой $C\text{-}R^6$ или N;

X7 представляет собой $C\text{-}R^7$ или N;

X8 представляет собой $C\text{-}R^8$ или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

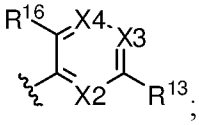
R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,

гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

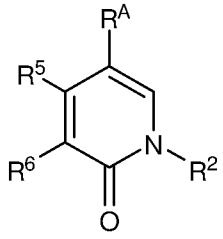
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где

Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (V), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa) или его фармацевтически приемлемой соли,



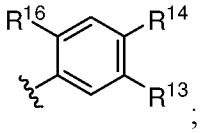
Формула (VIa)

где

R^2 представляет собой CH_3 или CD_3;

R^5 представляет собой водород или CH_3;

R^6 представляет собой водород, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(алкил) или CD_3;

R^A представляет собой  ;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z представляет собой $-SO_2R^{21}$;

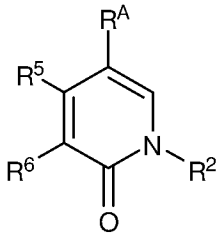
R^{14} представляет собой водород, F или Cl;

R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой –O- или –NH-, и X выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, CH_2-(циклопропил), C_6H_5, 4-фтор(C_6H_4), 2,4-дифтор(C_6H_3), 2-фтор(C_6H_4), 4-тетрагидропиранила, 3-тетрагидропиранила, оксолан-3-ила, 4,4-дифторциклогексила и 4-гидроксициклогексила; и

каждый R^{21} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где Y представляет собой $-CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где W представляет собой -O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где W представляет собой -NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIa), где R^2 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIb) или его фармацевтически приемлемой соли,



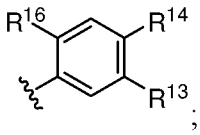
Формула (VIb)

где

R^2 представляет собой CH_3 или CD_3;

R^5 представляет собой водород или CH_3;

R^6 представляет собой водород, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(алкил) или CD_3;

R^A представляет собой  ;

R^{13} представляет собой $–NHSO_2R^{21}$;

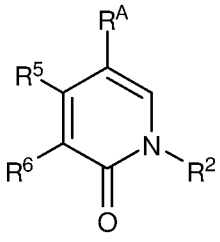
R^{14} представляет собой водород, F или Cl;

R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой –O- или –NH-, и X выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, CH_2-(циклопропил), C_6H_5, 4-фтор(C_6H_4), 2,4-дифтор(C_6H_3), 2-фтор(C_6H_4), 4-тетрагидропиранила, 3-тетрагидропиранила, оксолан-3-ила, 4,4-дифторциклогексила и 4-гидроксициклогексила; и

каждый R^{21} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIb), где W представляет собой -O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIb), где W представляет собой -NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIb), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIb), где R^2 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc) или его фармацевтически приемлемой соли,



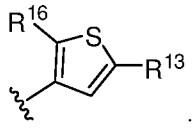
Формула (VIc)

где

R^2 представляет собой CH_3 или CD_3;

R^5 представляет собой водород или CH_3;

R^6 представляет собой водород, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(алкил) или CD_3;

R^A представляет собой  ;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z представляет собой $-SO_2R^{21}$;

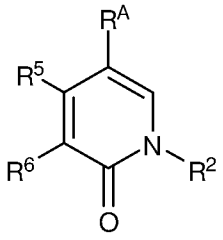
R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой –O- или –NH-, и X выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, циклопентила,

циклогексила, CH_2-(циклопропил), C_6H_5, 4-фтор(C_6H_4), 2,4-дифтор(C_6H_3), 2-фтор(C_6H_4), 4-тетрагидропиранила, 3-тетрагидропиранила, оксолан-3-ила, 4,4-дифторциклогексила и 4-гидроксициклогексила; и

каждый R^{21} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где Y представляет собой -CH_2-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где W представляет собой -O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где W представляет собой -NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIc), где R^2 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VId) или его фармацевтически приемлемой соли,



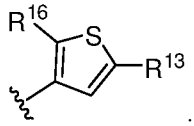
Формула (VId)

где

R^2 представляет собой CH_3 или CD_3;

R^5 представляет собой водород или CH_3;

R^6 представляет собой водород, CH_3, Cl, F, Br, NH_2, $N(CH_3)_2$, NH(алкил) или CD_3;

R^A представляет собой  ;

R^{13} представляет собой –$NHSO_2R^{21}$;

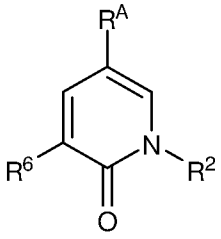
R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой –O- или –NH-, и X выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, CH_2-(циклопропил), C_6H_5, 4-фтор(C_6H_4), 2,4-дифтор(C_6H_3), 2-фтор(C_6H_4), 4-тетрагидропиранила, 3-тетрагидропиранила, оксолан-3-ила, 4,4-дифторциклогексила и 4-гидроксициклогексила; и

каждый R^{21} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VId), где W представляет собой -O-. Другой вариант осуществления относится к соединению

Формулы (VId), где W представляет собой -NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VId), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VId), где R^2 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe) или его фармацевтически приемлемой соли,

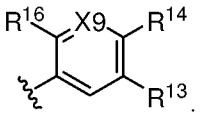


Формула (VIe)

где

R^2 представляет собой водород, CH_3 или CHF_2;

R^6 представляет собой CH_3, CD_3, циклопропил, $NH(CH_3)$, $NH(CH_2CH_3)$, F или Cl;

R^A представляет собой  ;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из –NH- или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$;

R^{14} представляет собой водород, CH_3 или F;

X9 представляет собой N или CH;

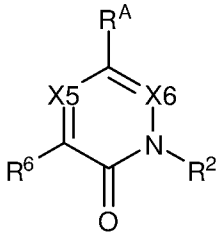
R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой –O- или –NH-, и X выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2-(циклопропил), $CH_2CH_2CFH_2$, 2,4-дифтор(C_6H_3), 2,3-дифтор(C_6H_3), 2-хлор-4-фтор(C_6H_3), 2-фтор(C_6H_4) и 2-хлор(C_6H_4); и

каждый R^{21} независимо выбран из CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CHF_2$, CH_2-(циклопропил) и циклопропила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где Y представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где Y представляет собой $-CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где W представляет собой -O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где W представляет собой -NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где X9 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где X9 представляет собой CH. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где R^2 представляет собой водород. Другой вариант

осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIe), где R^2 представляет собой CHF_2.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (VII)

где

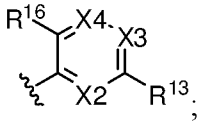
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкинил, амино, алкиламино, диалкиламино, гетероциклил, циклоалкилалкиламино, алкокси, циклоалкилокси, циклоалкилалкокси, алкил-S-, циклоалкил-S- и циклоалкилалкил-S-;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X2 представляет собой $C-R^{12}$, X3 представляет собой $C-R^{14}$, и X4 представляет собой $C-R^{15}$.

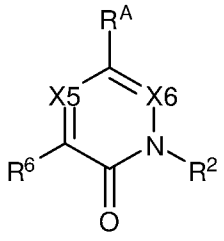
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X6 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X5 представляет собой $C-R^5$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^6 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению

Формулы (VII), где R^6 представляет собой гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^6 представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^6 представляет собой алкокси, циклоалкилокси или циклоалкилалкокси.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X4 представляет собой $C-R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-, и

X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VII), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (VIIa)

где

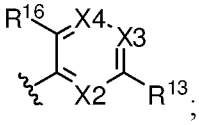
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкинил, амино, алкиламино, диалкиламино, гетероциклил, циклоалкилалкиламино, алкокси, циклоалкилокси, циклоалкилалкокси, алкил-S-, циклоалкил-S- и циклоалкилалкил-S-;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})COR^{21}$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда R^{21} и R^{22} представляют собой алкил, R^{21} и R^{22} соединяются с образованием кольца; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X2 представляет собой $C-R^{12}$, X3 представляет собой $C-R^{14}$, и X4 представляет собой $C-R^{15}$.

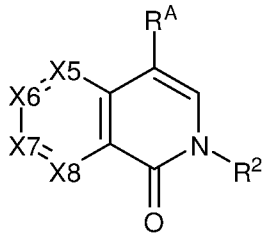
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X6 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X5 представляет собой $C-R^5$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa, где R^6 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению

Формулы (VIIa), где R^6 представляет собой гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^6 представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^6 представляет собой алкокси, циклоалкилокси или циклоалкилалкокси.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^{22} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где оба R^{21} и R^{22} представляют собой алкил и соединяются с образованием кольца. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X4 представляет собой $C-R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет

собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIa), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (VIII)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

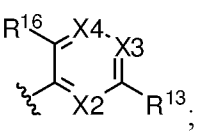
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -N(R^{22})SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$, –N(R^{22})$SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})$CON(R^{22})_2$, -N(R^{22})COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

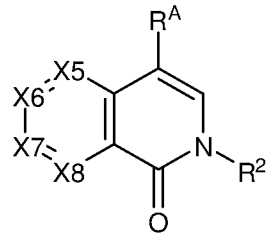
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^7 представляет собой

галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где W

представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (VIIIa)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

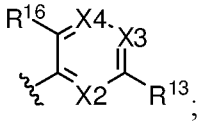
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -N(R^{22})SO_2R^{21}, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})COR^{21} или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда R^{21} и R^{22} представляют собой алкил, R^{21} и R^{22} соединяются с образованием кольца; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

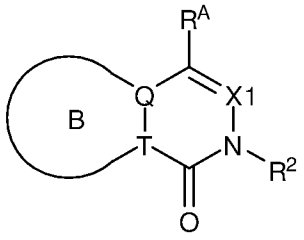
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^5 и R^8

представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^{22} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где оба R^{21} и R^{22} представляют собой алкил и соединяются с образованием кольца. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X4 представляет собой $C-R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где W представляет

собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (VIIIa), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (IX)

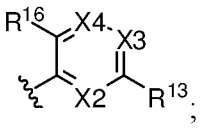
где

Q представляет собой N, и T представляет собой C, или Q представляет собой C, и T представляет собой N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое азотсодержащее гетероарильное кольцо, имеющее один или более атомов азота;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2-, или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -N(R^{22})SO_2R^{21}, -SO_2N(R^{22})$_2$, –N(R^{22})SO_2N(R^{22})$_2$, -CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})COR^{21}, -OC(O)N(R^{22})$_2$, -OSO_2N(R^{22})$_2$ или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила,

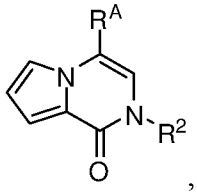
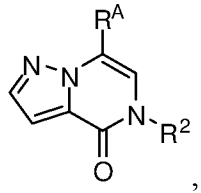
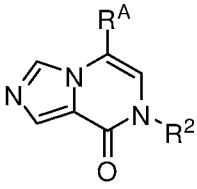
циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

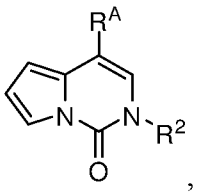
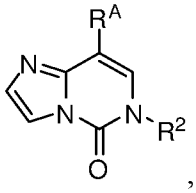
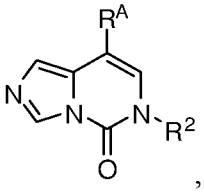
каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

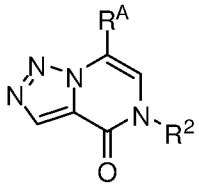
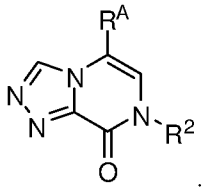
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где соединение Формулы (IX) выбрано из группы:


,

,

,

,

,

,

,

,

и

.

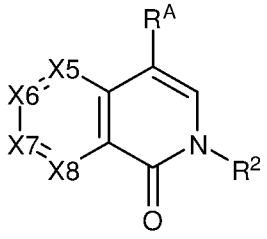
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Q представляет собой N, и T представляет собой C. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Q представляет собой C, и T представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится

к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (IX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XII)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

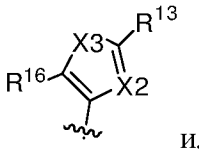
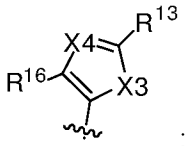
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой  или  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой S;

X4 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

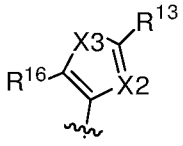
каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

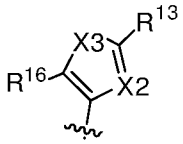
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII),

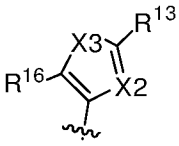
где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

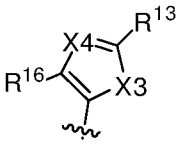
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой 

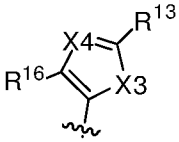
.

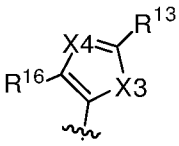
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой 

, и X2 представляет собой N.

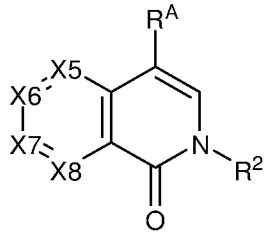
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой  , и X2 представляет собой C-R^{12}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой  .

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой  , и X4 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XII), где R^A представляет собой  , и X4 представляет собой C-R^{14}.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XIII)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

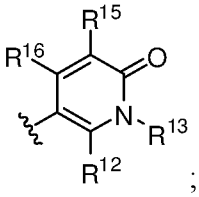
R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила,

циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, $-OR^{61}$, $-NHR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой  ;

R^{12} представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из $-CH_2-$ или $-CH(C_1$-C_4 алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$ или $-CON(R^{22})_2$;

R^{15} представляет собой водород, галоген или C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

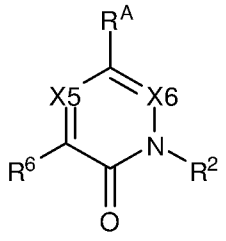
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится

к соединению Формулы (XIII), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления

относится к соединению Формулы (XIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIII), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XIV)

где

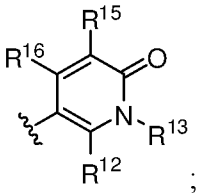
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкинил, амино, алкиламино, диалкиламино, гетероциклил, циклоалкилалкиламино, алкокси, циклоалкилокси, циклоалкилалкокси, алкил-S-, циклоалкил-S- и циклоалкилалкил-S-;

R^A представляет собой  ;

R^{12} представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$ или $-CON(R^{22})_2$;

R^{15} представляет собой водород, галоген или C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

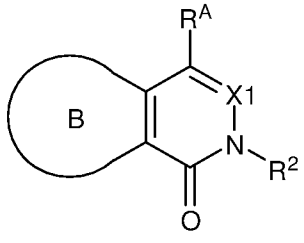
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X6 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X5 представляет собой C-R^5. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^6 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^6 представляет собой гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^6 представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^6 представляет собой алкокси, циклоалкилокси или циклоалкилалкокси.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где Y представляет собой $–CH_2$-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где

W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIV), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV) или его фармацевтически приемлемой соли,



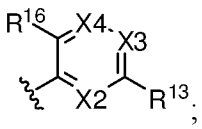
Формула (XV)

где

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или серы;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, $-CH_2-$ или $–CH(C_1-C_4$ алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

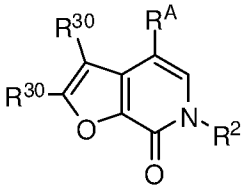
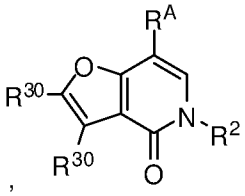
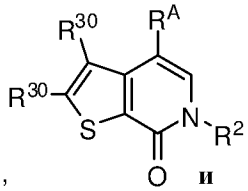
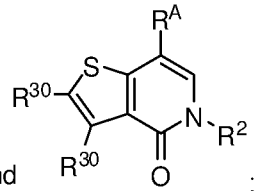
R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой $C-R^{15}$, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

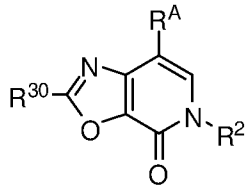
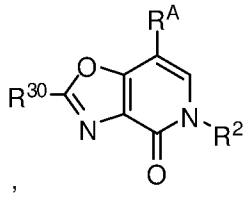
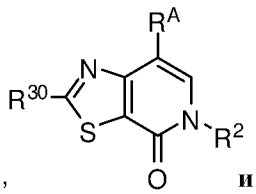
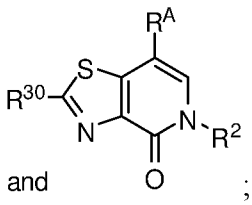
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X2 представляет собой $C-R^{12}$, X3 представляет собой $C-R^{14}$, и X4 представляет собой $C-R^{15}$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где соединение Формулы (XV) имеет Формулу, выбранную из:


, 
, 
и and 
;

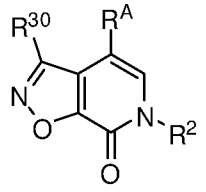
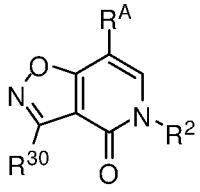
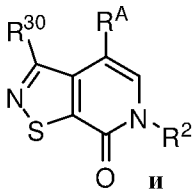
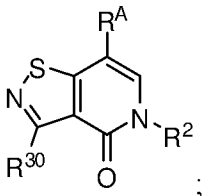
где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, $-OR^{31}$, $-NHR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-CONHR^{31}$, $-CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где соединение Формулы (XV) имеет Формулу, выбранную из:


, 
, 
и and 
;

где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где соединение Формулы (XV) имеет Формулу, выбранную из:


, 
, 
и and 
;

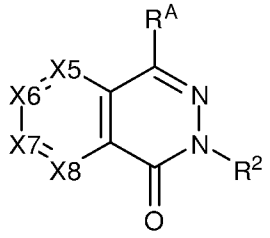
где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Y представляет собой $–CH_2$-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -SO_2R^{21}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -$SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -$CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где Z представляет собой -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X3 представляет собой C-R^{14}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X4 представляет собой C-R^{15}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XVI)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

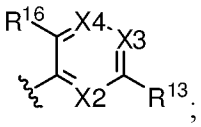
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{14} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила,

циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, когда X4 представляет собой C-R^{15}, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

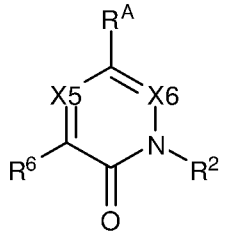
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X3 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X2 и X3 представляют собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X2 представляет собой C-R^{12}, X3 представляет собой C-R^{14}, и X4 представляет собой C-R^{15}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^2 представляет собой CD_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X7 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X8 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где ни один из X5, X6, X7 или X8 не представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^5, R^6, R^7 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^6 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^6 представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^6 представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^6 представляет собой арил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X4 представляет собой $C-R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^5 и R^8 представляют собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVI), где R^5 и R^8 представляют собой водород, и R^6 представляет собой гетероарил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XVII)

где

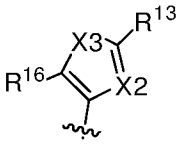
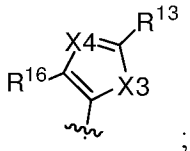
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, алкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкинил, амино, алкиламино, диалкиламино, гетероциклил, циклоалкилалкиламино, алкокси, циклоалкилокси, циклоалкилалкокси, алкил-S-, циклоалкил-S- и циклоалкилалкил-S-;

R^A представляет собой  или  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

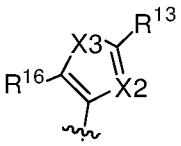
X3 представляет собой S;

X4 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

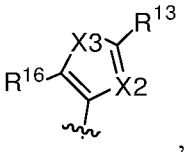
R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

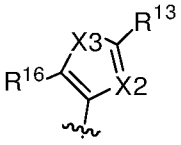
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

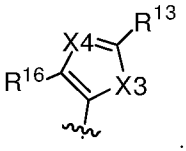
.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

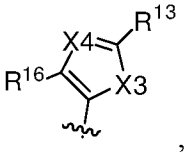
, и X2 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

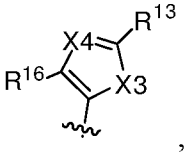
, и X2 представляет собой C-R^{12}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

, и X4 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^A представляет собой 

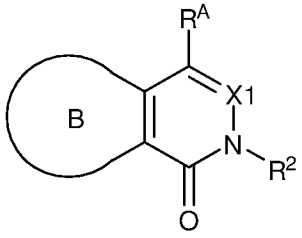
, и X4 представляет собой C-R^{14}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X6 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X6 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X5 представляет собой C-R^5. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X5 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^6 представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^6 представляет собой гетероциклил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^6 представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^6 представляет собой алкокси, циклоалкилокси или циклоалкилалкокси.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^{21} представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII),

где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O- и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O- и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O- и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O- и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где W представляет собой –O- и X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVII), где R^6 представляет собой CD_3.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XVIII) или его фармацевтически приемлемой соли,



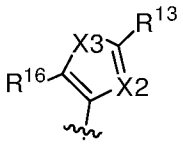
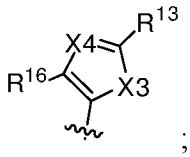
Формула (XVIII)

где

R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или азота;

R^A представляет собой  или  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой S;

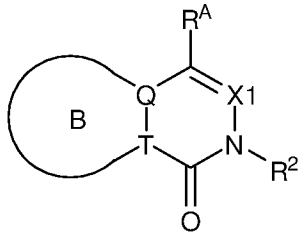
X4 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XIX)

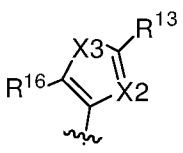
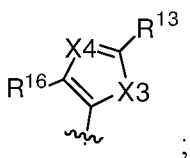
где

Q представляет собой N, и T представляет собой C, или Q представляет собой C, и T представляет собой N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое азотсодержащее гетероарильное кольцо, имеющее один или более атомов азота;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой  или  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, $-CH_2-$ или $-CH(C_1-C_4$ алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой S;

X4 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

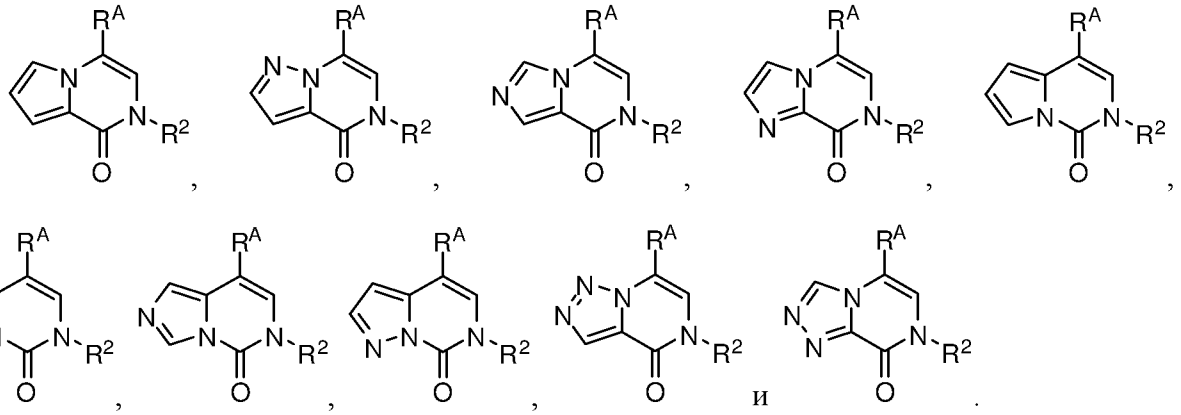
R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X2 представляет собой C-R^{12}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X4 представляет собой C-R^{14}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где соединение Формулы (XIX) выбрано из группы:



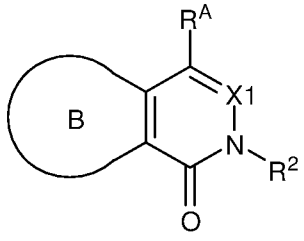
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Q представляет собой N, и T представляет собой C. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Q представляет собой C, и T представляет

собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XIX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX) или его фармацевтически приемлемой соли,



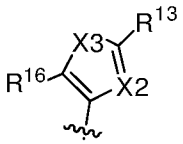
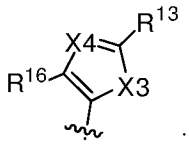
Формула (XX)

где

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или серы;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой  или  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -N(R^{22})SO_2R^{21}, -SO_2N(R^{22})$_2$, –N(R^{22})SO_2N(R^{22})$_2$, -CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})CO_2R^{21}, -N(R^{22})CON(R^{22})$_2$, -N(R^{22})COR^{21}, -OC(O)N(R^{22})$_2$, -OSO_2N(R^{22})$_2$ или -N(R^{22})SO_3R^{21};

X3 представляет собой S;

X4 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

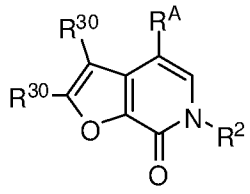
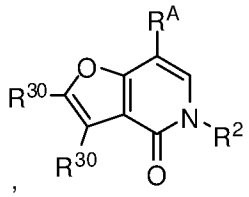
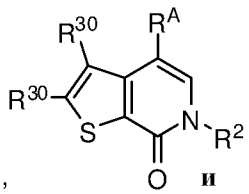
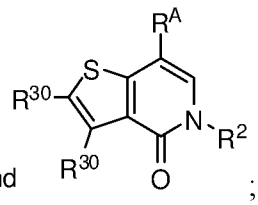
каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X2 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X4 представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к

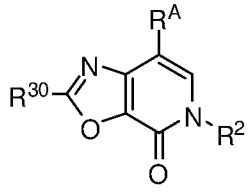
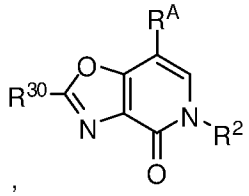
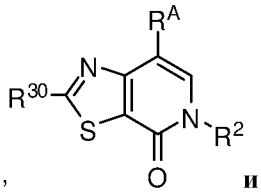
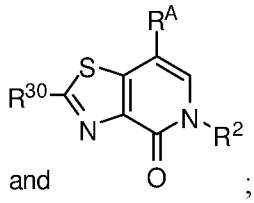
соединению Формулы (XX), где X2 представляет собой C-R^{12}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X4 представляет собой C-R^{14}.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где соединение Формулы (XX) имеет формулу, выбранную из:

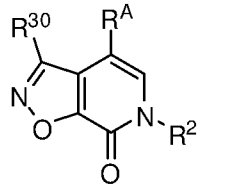
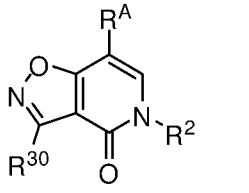
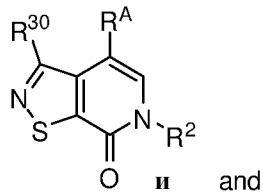
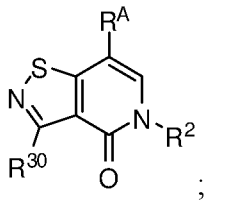
где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где соединение Формулы (XX) имеет формулу, выбранную из:

где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где соединение Формулы (XX) имеет формулу, выбранную из:

где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

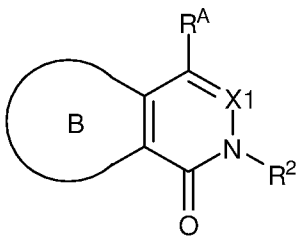
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой -SO_2R^{21}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой

-$N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой -$SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой -$CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой -$N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где Z представляет собой -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XV), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XX), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXI) или его фармацевтически приемлемой соли,



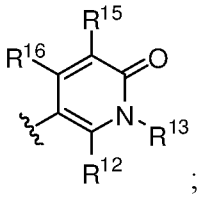
Формула (XXI)

где

R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или азота;

R^A представляет собой  ;

R^{12} представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из -CH_2- или –CH(C_1-C_4 алкил)-;

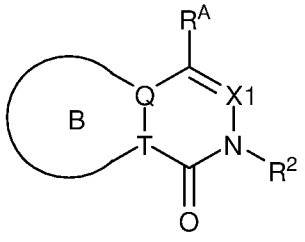
Z выбран из -SO_2R^{21}, -$SO_2N(R^{22})_2$ или -$CON(R^{22})_2$;

R^{15} представляет собой водород, галоген или C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила. Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XXII)

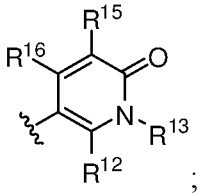
где

Q представляет собой N, и T представляет собой C, или Q представляет собой C, и T представляет собой N;

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое азотсодержащее гетероарильное кольцо, имеющее один или более атомов азота;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой  ;

R^{12} представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из $-CH_2-$ или $-CH(C_1$-C_4 алкил$)-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$ или $-CON(R^{22})_2$;

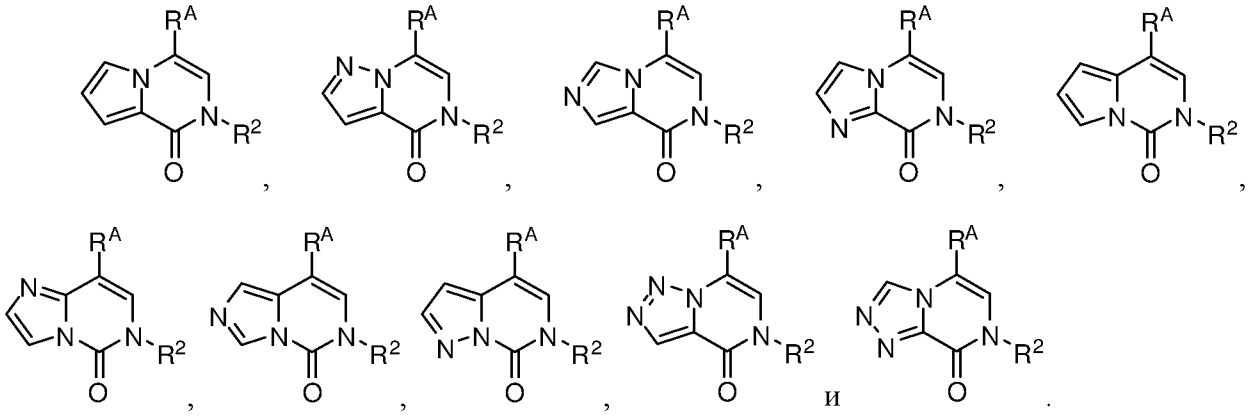
R^{15} представляет собой водород, галоген или C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где соединение Формулы (XXII) выбрано из группы:



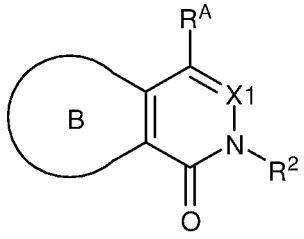
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где Q представляет собой N, и T представляет собой C. Другой вариант осуществления

относится к соединению Формулы (XXII), где Q представляет собой C, и T представляет собой N. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII) или его фармацевтически приемлемой соли,



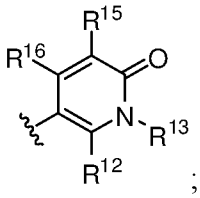
Формула (XXIII)

где

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или серы;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X1 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой  ;

R^{12} представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из $-CH_2-$ или $-CH(C_1$-C_4 алкил$)-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$ или $-CON(R^{22})_2$;

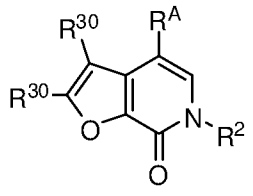
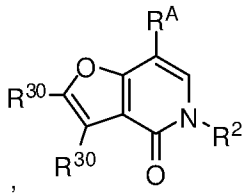
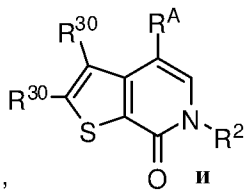
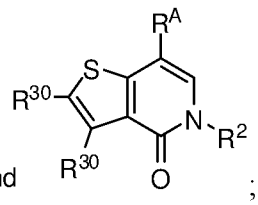
R^{15} представляет собой водород, галоген или C_1-C_4 алкил;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, алкинила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; или, необязательно, R^{16} и R^{15} соединяются с образованием кольца;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

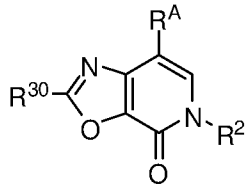
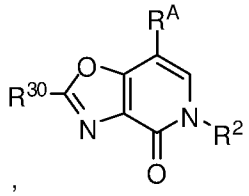
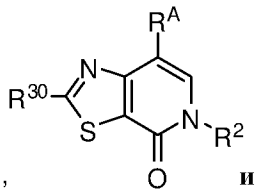
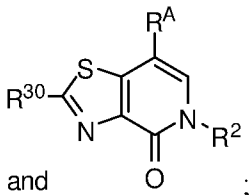
каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где соединение Формулы (XXIII) имеет Формулу, выбранную из:

 ,  ,  и and  ;

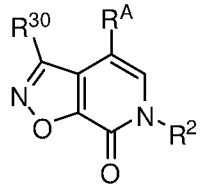
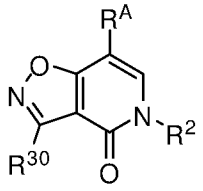
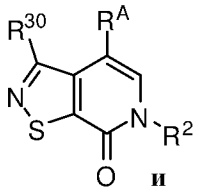
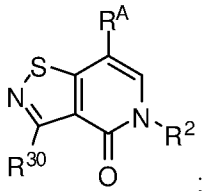
где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, $-OR^{31}$, $-NHR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-CONHR^{31}$, $-CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где соединение Формулы (XXIII) имеет Формулу, выбранную из:


, 
, 
и and 
;

где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где соединение Формулы (XXIII) имеет Формулу, выбранную из:


, 
, 
и and 
;

где каждый R^{30} независимо выбран из водорода, галогена, -CN, C_1-C_4 алкила, -OH, -OR^{31}, -NHR^{31}, -$N(R^{31})_2$, -$CONHR^{31}$, -$CON(R^{31})_2$; и R^{31} представляет собой C_1-C_4 алкил.

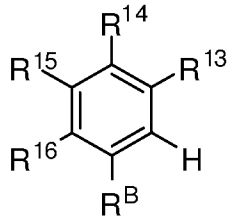
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где R^2 представляет собой CH_3. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X1 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X1 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где Y представляет собой –CH_2-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где Z представляет собой -SO_2R^{21}. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где Z представляет собой -$SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где Z представляет собой -$CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –NH-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант

осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где X представляет собой циклоалкилалкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкинил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIII), где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкинил.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XXIV)

где

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$, $-N(R^{22})SO_3R^{21}$ или $-N(R^{22})_2$;

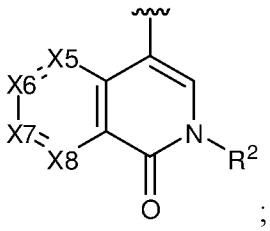
R^{14} представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси;

R^{15} представляет собой галоген или U-V, где U представляет собой связь, -O- или $-CH_2-$; и V представляет собой -CN, алкил, алкинил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил;

R^{16} представляет собой водород;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^B представляет собой  ;

где

R^2 представляет собой CH_3;

X5 представляет собой C-H;

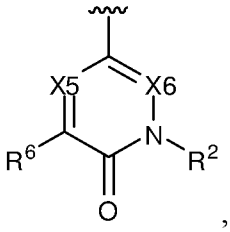
X6 представляет собой C-R^6;

X7 представляет собой C-R^7;

X8 представляет собой C-H;

R^6 представляет собой водород или галоген;

R^7 представляет собой водород или галоген; или

R^B представляет собой  ,

где

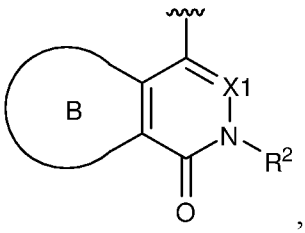
R^2 представляет собой CH_3;

X6 представляет собой C-H;

X5 представляет собой C-R^5;

R^5 представляет собой водород или галоген;

R^6 представляет собой водород, алкил, алкокси или галоген; или

R^B представляет собой  ,

где

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один атом кислорода или серы;

R^2 представляет собой CH_3; и

X1 представляет собой C-H.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой $–CH_2-$. Другой вариант

осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой связь.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$ или $-N(R^{22})_2$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$ или $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{21} представляет собой гетероциклил или гетероциклилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{21} представляет собой алкил, и указанный алкил представляет собой C_1-C_4 алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{22} представляет собой алкил, циклоалкил или аралкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{22} представляет собой водород или метил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{14} представляет собой водород.

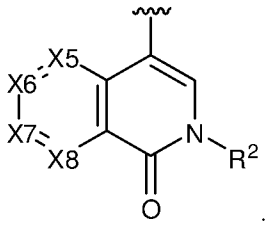
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где U представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где U представляет собой -O-.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где U представляет собой $-CH_2-$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли,

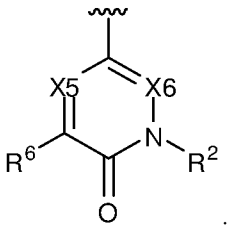
где V представляет собой аралкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой гетероциклилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой гетероарил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой гетероарилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где V представляет собой алкинил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, U представляет собой –O-, и V представляет собой арил, аралкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, U представляет собой –O-, и V представляет собой арил, аралкил или циклоалкилалкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^B представляет собой 

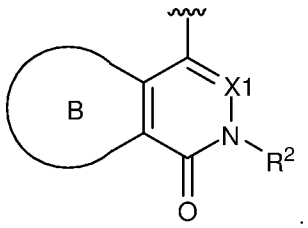
.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой водород. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой галоген. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой водород.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^B представляет собой 

. Другой

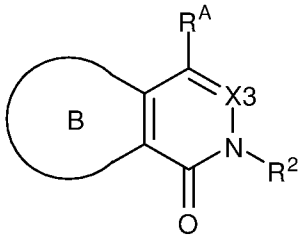
вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 представляет собой водород, и R^6 представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^6 представляет собой метил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^B представляет собой 

.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее один атом кислорода.

Один вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли,



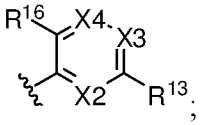
Формула (XXV)

где

кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-, 6- или 7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо;

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X3 представляет собой C-H или N;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или -CH_2-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой необязательно замещенное 5-членное неароматическое карбоциклическое кольцо. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой необязательно замещенное 6-членное неароматическое карбоциклическое кольцо. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где кольцо B представляет собой необязательно замещенное 7-членное неароматическое карбоциклическое кольцо.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^2 представляет собой CH_3.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X3 представляет собой C-H. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X3 представляет собой N.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой связь. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой $–CH_2-$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$. Другой вариант

осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{21} представляет собой алкил.

Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X4 представляет собой $C\text{-}R^{15}$. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где W представляет собой –O-. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где W представляет собой –NH-.

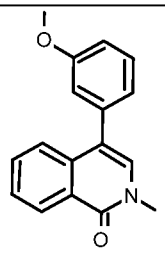
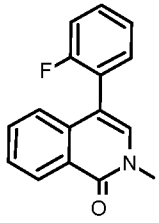
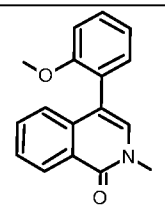
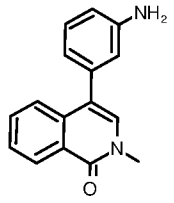
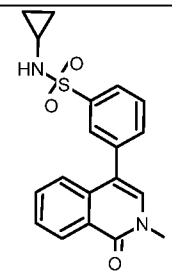
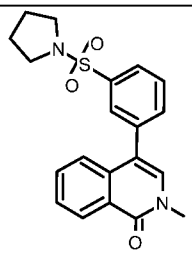
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где X представляет собой циклоалкилалкил.

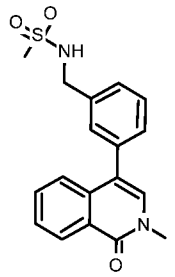
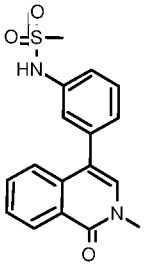
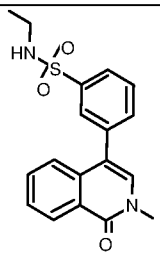
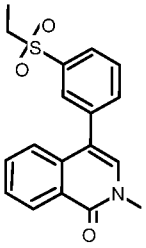
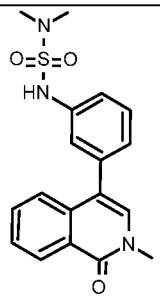
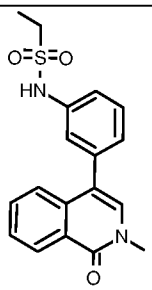
Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил. Другой вариант осуществления относится к соединению Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил. Другой вариант осуществления относится к соединению

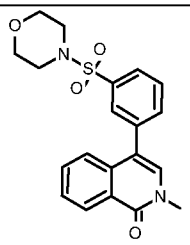
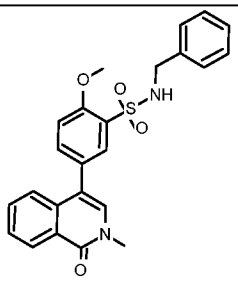
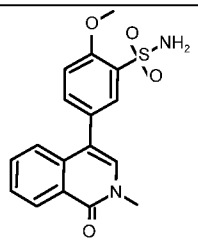
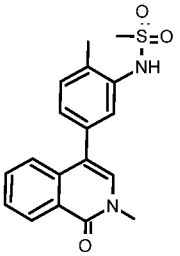
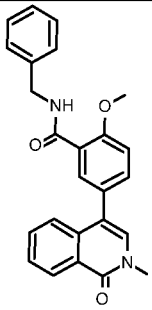
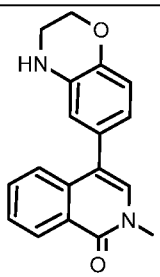
Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемой соли, где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

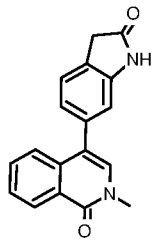
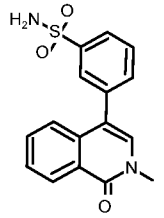
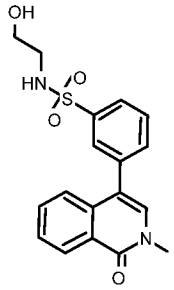
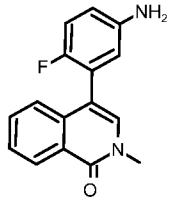
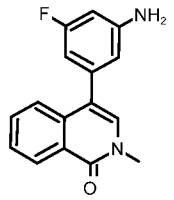
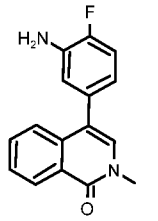
В некоторых вариантах осуществления замещенное гетероциклическое соединение, описанное в настоящем документе, имеет структуру, представленную в Таблице 1.

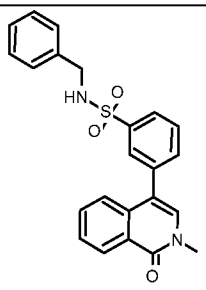
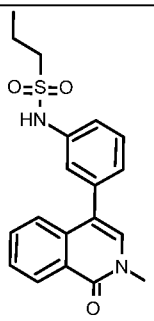
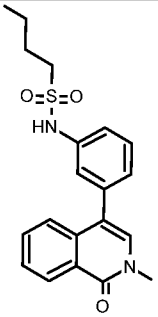
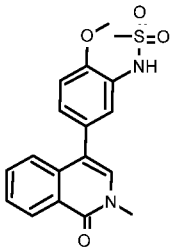
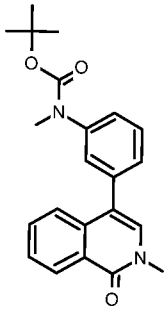
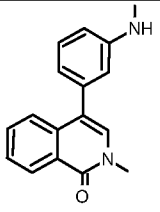
Таблица 1

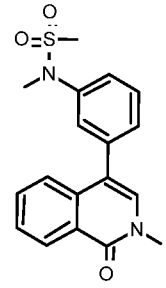
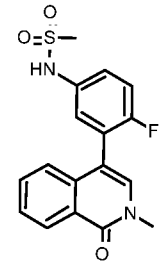
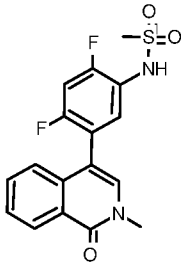
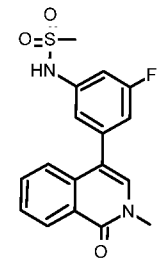
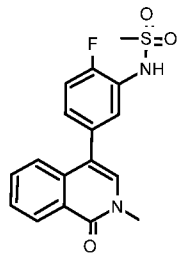
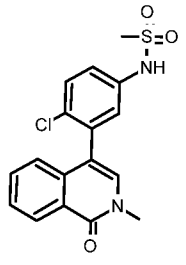
Пример химического синтеза	**Структура**	**Наименование**
2		4-(3-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он
3		4-(2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он
4		4-(2-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он
5		4-(3-аминофенил)-2-метилизохинолин-1-он
6		N-циклопропил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
7		2-метил-4-(3-пирролидин-1-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он

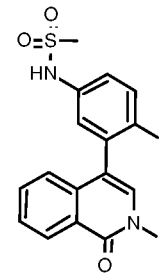
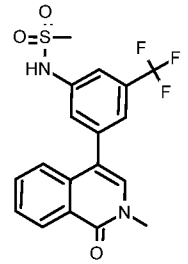
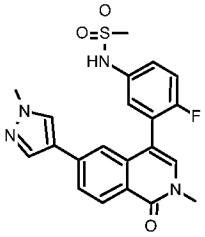
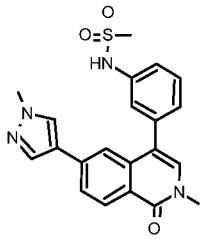
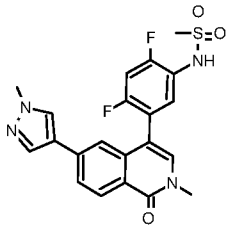
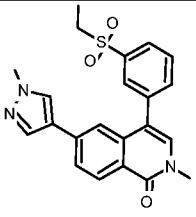
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
8		N-[[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метил]метансульфонамид
9		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
10		N-этил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
11		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
12		4-[3-(диметилсульфамоиламино)фенил]-2-метил-1-оксоизохинолин
13		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

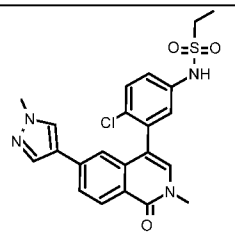
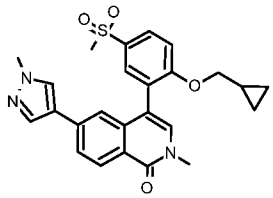
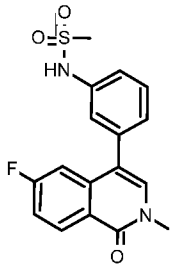
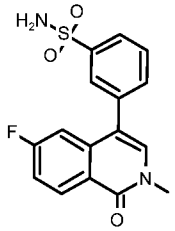
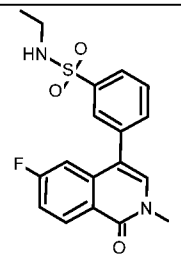
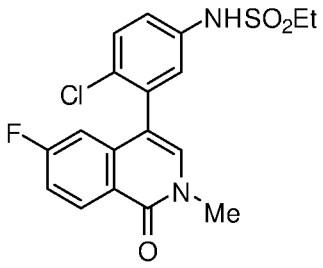
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
14		2-метил-4-(3-морфолин-4-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он
15		N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
16		2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
17		N-[2-метил-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
18		N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензамид
19		4-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метилизохинолин-1-он

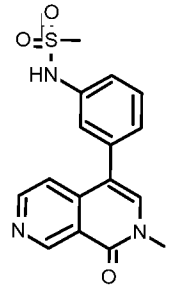
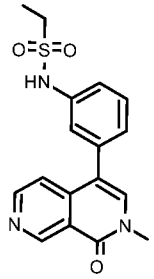
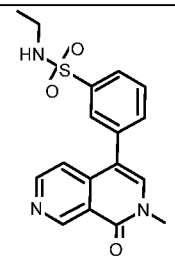
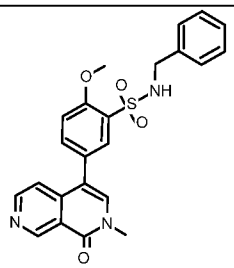
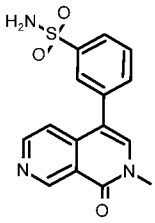
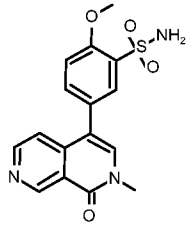
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
20		2-метил-4-(2-оксо-1,3-дигидроиндол-6-ил)изохинолин-1-он
21		3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
22		N-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
23		4-(5-амино-2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он
24		4-(5-амино-2,4-дифторфенил)-2-метилизохинолин-1-он
25		4-(3-амино-5-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он
26		4-(3-амино-4-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он

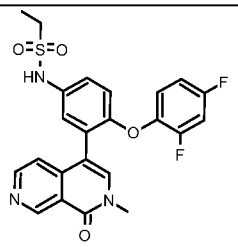
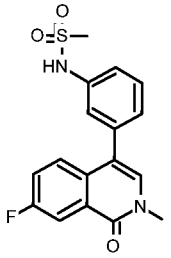
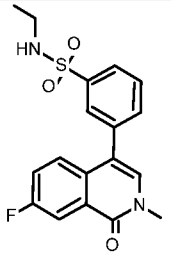
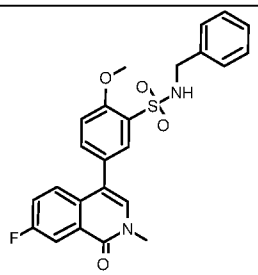
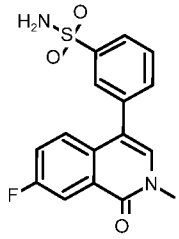
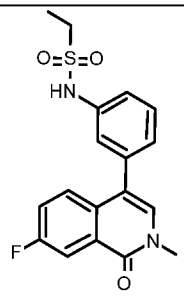
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
27		N-бензил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
28		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]пропан-1-сульфонамид
29		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]бутан-1-сульфонамид
30		N-[2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
31		трет-бутил N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]карбамат
32		2-метил-4-[3-(метиламино)фенил]изохинолин-1-он

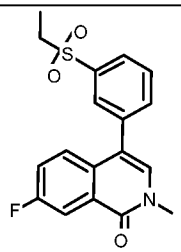
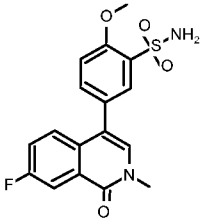
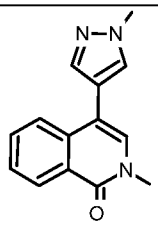
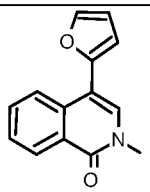
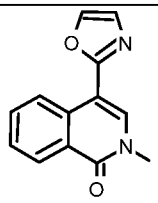
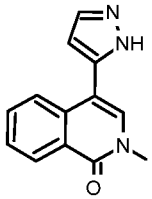
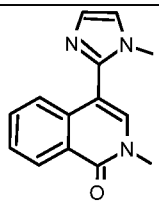
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
33		N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
34		N-[4-фтор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
35		N-[2,4-дифтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
36		N-[3-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
37		N-[2-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
38		N-[4-хлор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

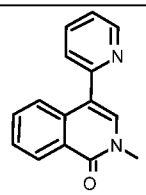
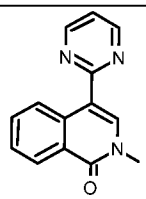
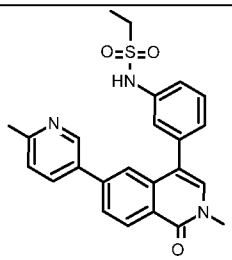
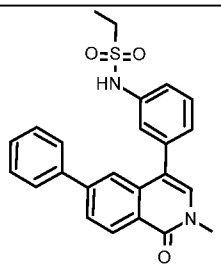
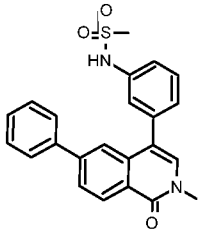
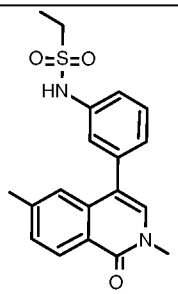
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
39		N-[4-метил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
40		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]метансульфонамид
41		N-[4-фтор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид
42		N-[3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид
43		N-[2,4-дифтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид
44		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

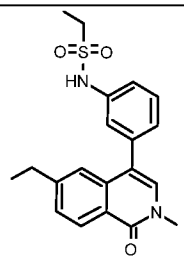
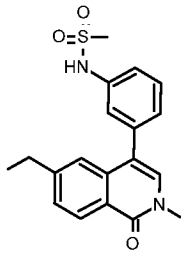
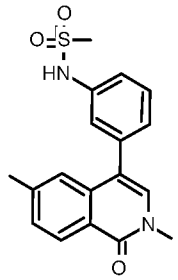
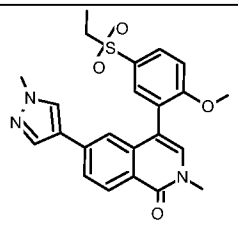
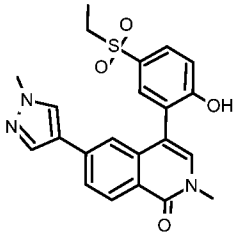
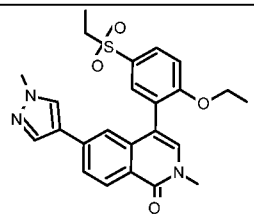
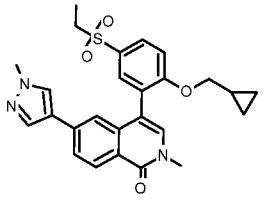
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
45		N-[4-хлор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид
46		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
47		N-[3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
48		3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
49		N-этил-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
50		N-[4-хлор-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

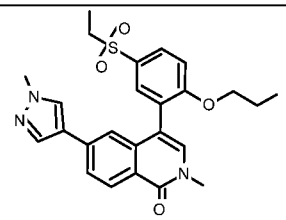
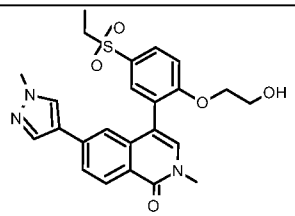
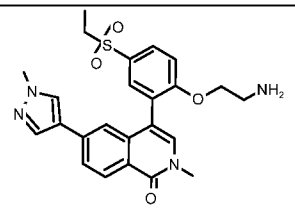
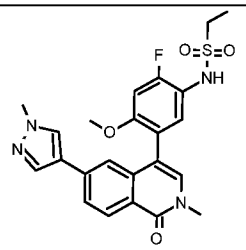
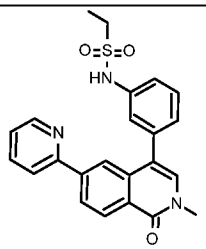
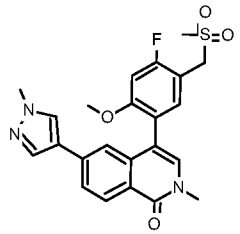
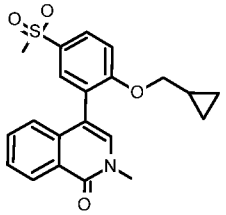
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
51		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид
52		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
53		N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид
54		N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид
55		3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид
56		2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид

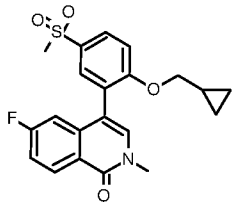
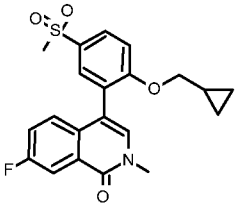
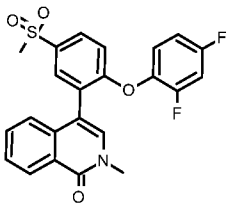
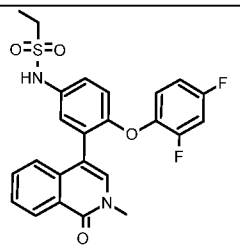
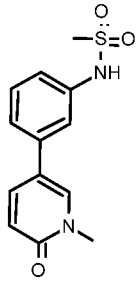
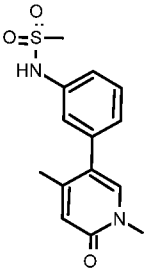
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
57		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
58		N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
59		N-этил-3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
60		N-бензил-5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид
61		3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид
62		N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

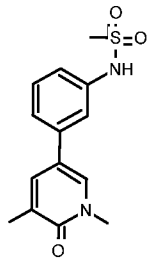
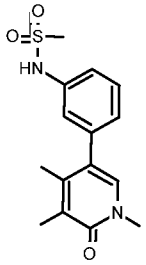
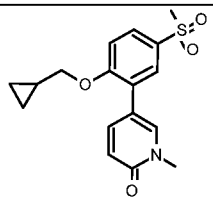
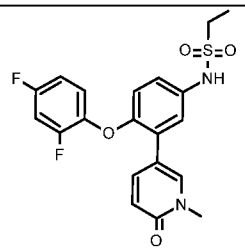
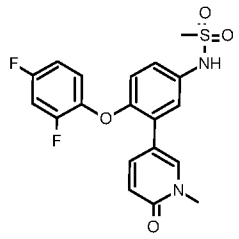
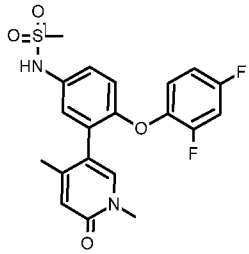
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
63		4-(3-этилсульфонилфенил)-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
64		5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид
65		2-метил-4-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
66		4-(фуран-2-ил)-2-метилизохинолин-1-он
67		2-метил-4-(1,3-оксазол-2-ил)изохинолин-1-он
68		2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)изохинолин-1-он
69		2-метил-4-(1-метилимидазол-2-ил)изохинолин-1-он

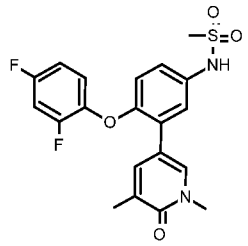
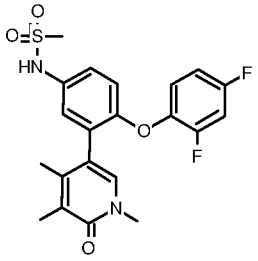
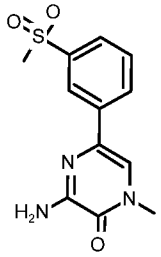
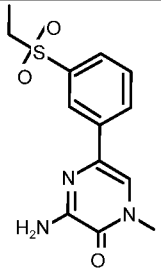
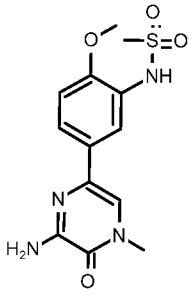
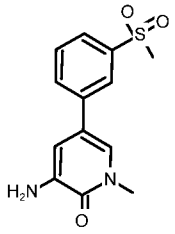
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
70		2-метил-4-пиридин-2-илизохинолин-1-он
71		2-метил-4-пиримидин-2-илизохинолин-1-он
72		N-[3-[2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид
73		N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид
74		N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
75		N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

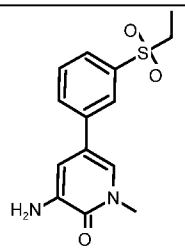
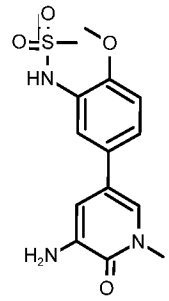
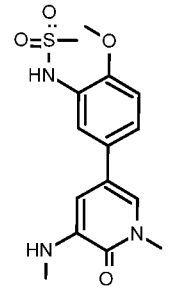
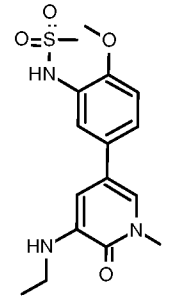
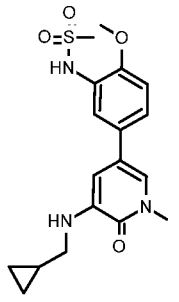
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
76		N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид
77		N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
78		N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
79		4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
80		4-(5-этилсульфонил-2-гидроксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
81		4-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
82		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

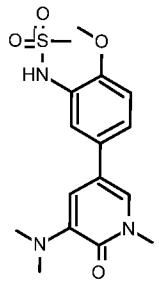
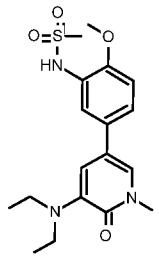
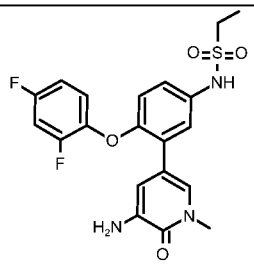
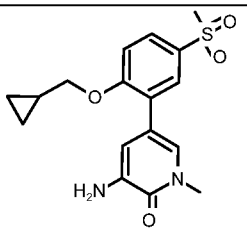
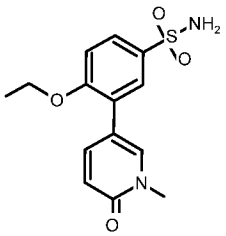
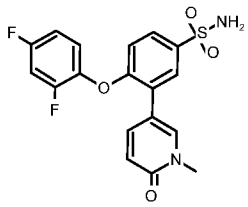
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
83		4-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
84		4-[5-этилсульфонил-2-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
85		4-[2-(2-аминоэтокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
86		N-[2-фтор-4-метокси-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид
87		N-[3-(2-метил-1-оксо-6-пиридин-2-илизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид
88		4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
89		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

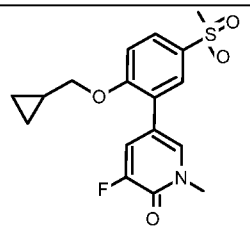
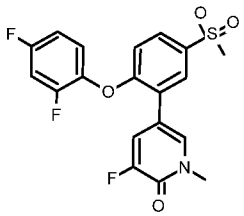
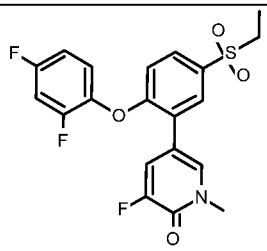
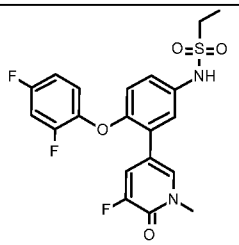
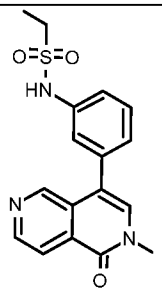
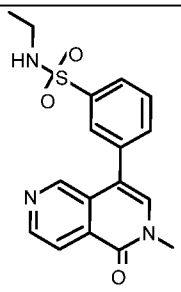
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
90		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он
91		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
92		4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
93		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид
94		N-[3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
95		N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид

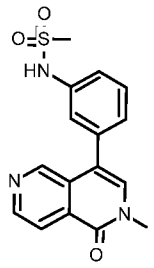
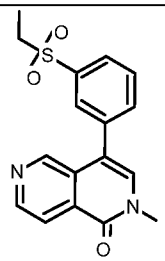
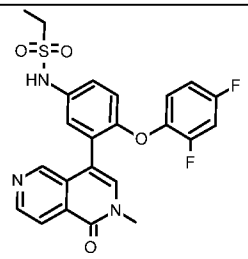
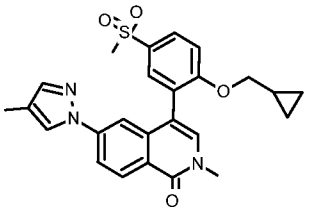
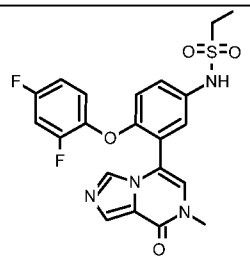
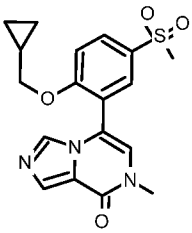
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
96		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
97		N-[3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
98		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
99		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
100		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
101		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид

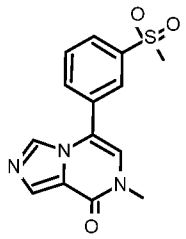
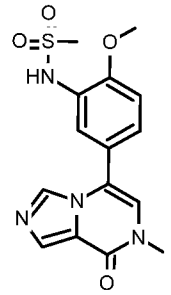
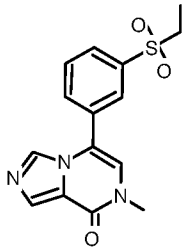
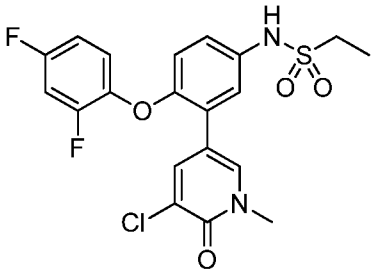
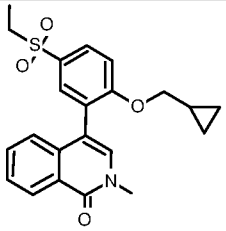
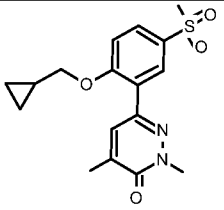
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
102		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
103		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
104		3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиразин-2-он
105		3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиразин-2-он
106		N-[5-(6-амино-4-метил-5-оксопиразин-2-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид
107		3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиридин-2-он

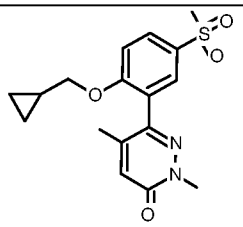
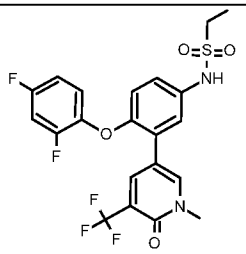
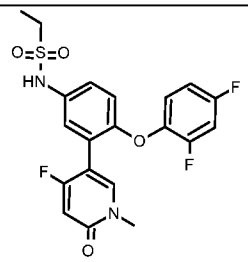
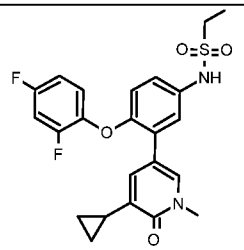
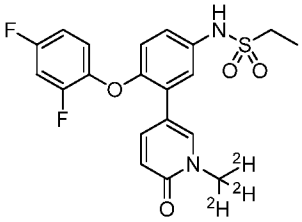
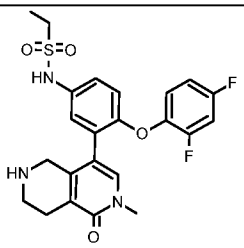
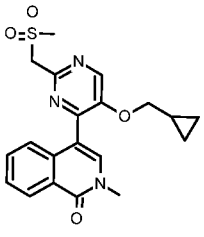
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
108		3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он
109		N-[5-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид
110		N-[2-метокси-5-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид
111		N-[5-[5-(этиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид
112		N-[5-[5-(циклопропилметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид

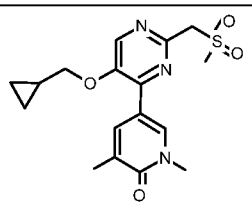
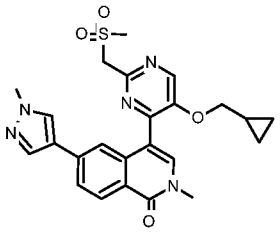
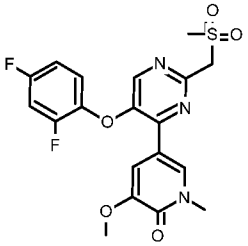
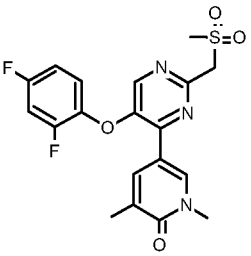
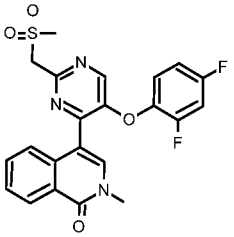
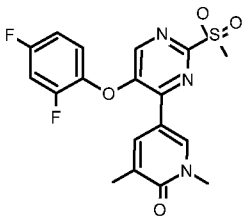
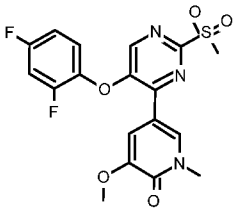
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
113		N-[5-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид
114		N-[5-[5-(диэтиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид
115		N-[3-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид
116		3-амино-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
117		4-этокси-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид
118		4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид

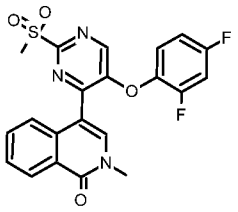
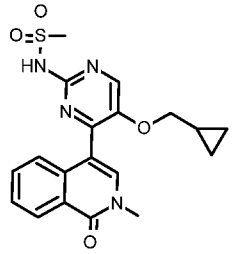
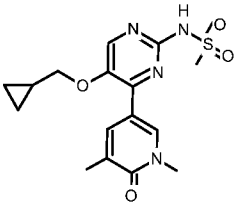
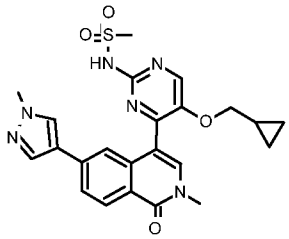
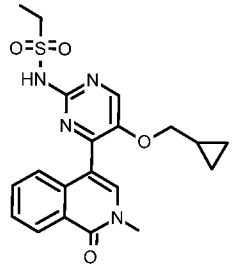
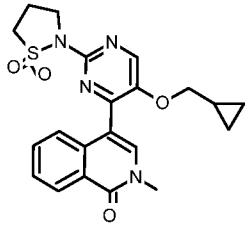
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
119		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он
120		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он
121		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он
122		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
123		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
124		N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид

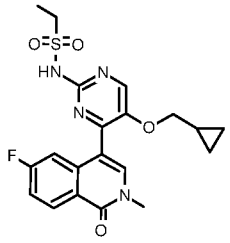
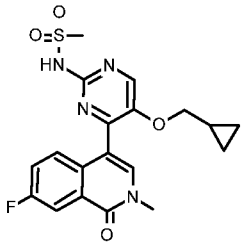
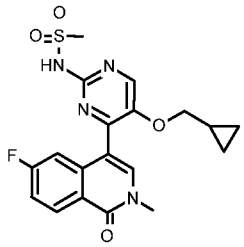
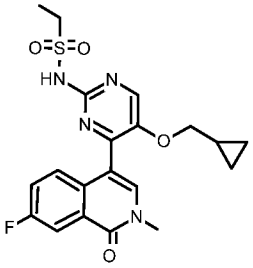
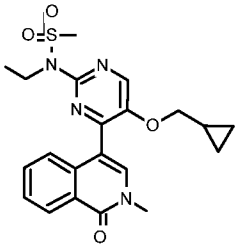
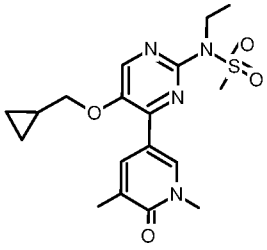
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
125		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид
126		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-2,6-нафтиридин-1-он
127		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
128		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он
129		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид
130		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

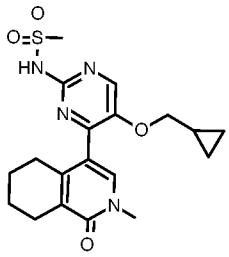
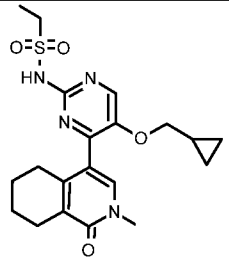
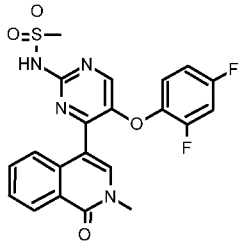
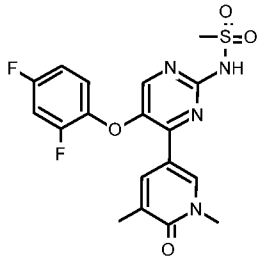
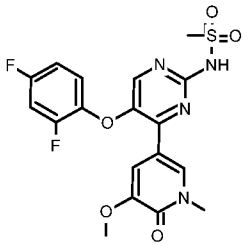
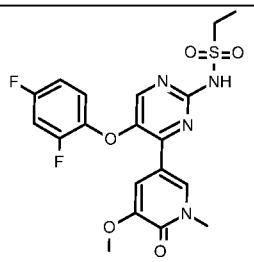
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
131		7-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-он
132		N-[2-метокси-5-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид
133		5-(3-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
134		N-[3-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид
135		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
136		6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,4-диметилпиридазин-3-он

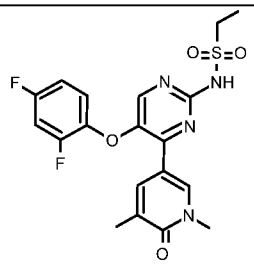
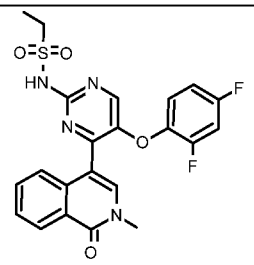
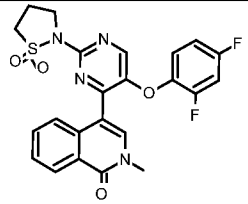
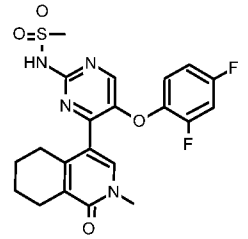
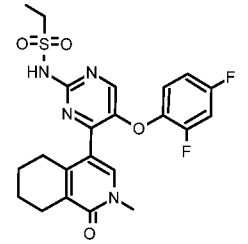
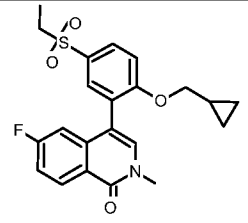
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
137		6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметилпиридазин-3-он
138		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид
139		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
140		N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид
141		N-{4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-($^2H_3$)метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил}этансульфонамид
142		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
143		4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

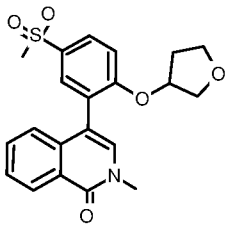
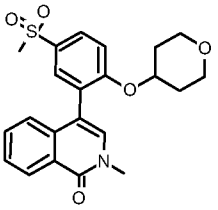
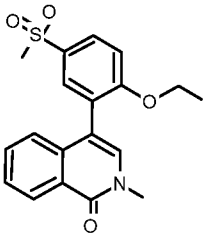
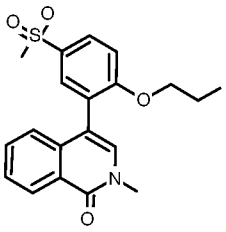
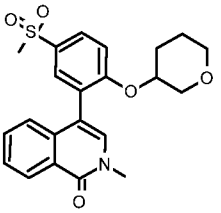
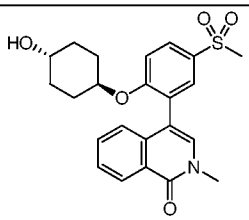
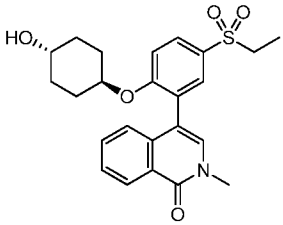
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
144		5-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
145		4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
146		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
147		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
148		4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
149		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
150		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он

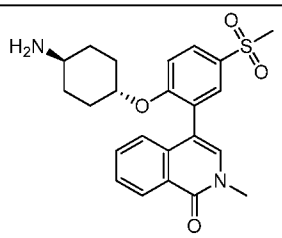
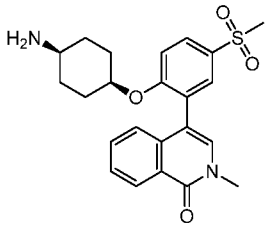
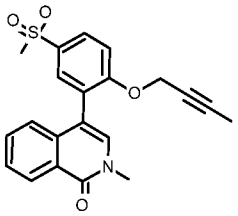
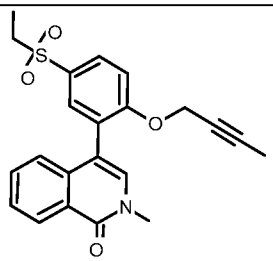
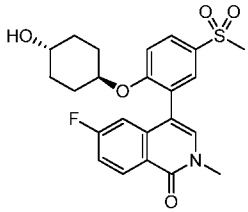
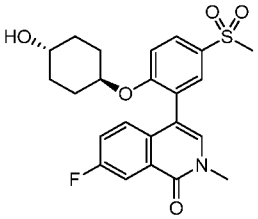
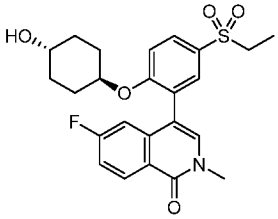
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
151		4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
152		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
153		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
154		N-[5-(циклопропилметокси)-4-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиримидин-2-ил]метансульфонамид
155		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
156		4-[5-(циклопропилметокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

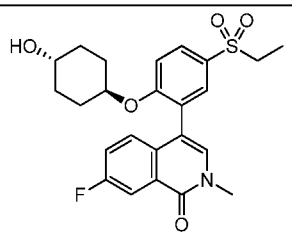
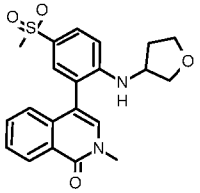
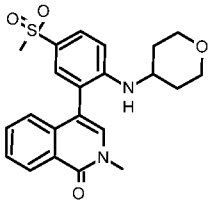
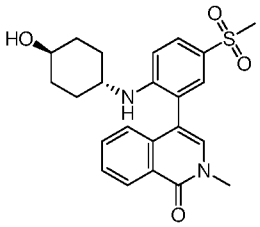
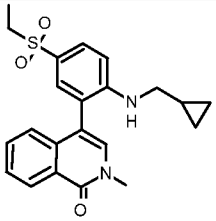
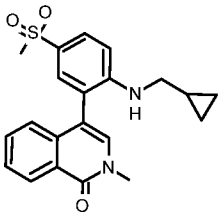
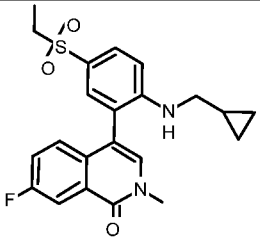
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
157		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
158		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
159		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
160		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
161		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид
162		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид

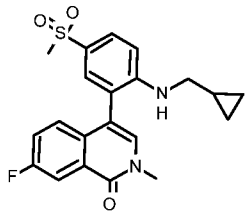
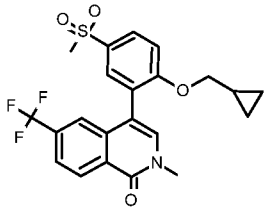
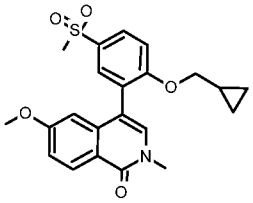
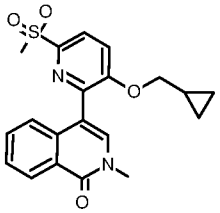
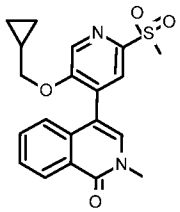
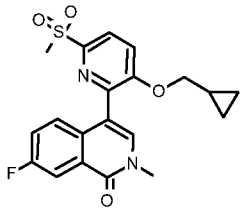
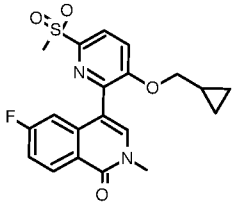
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
163		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
164		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
165		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
166		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
167		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
168		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

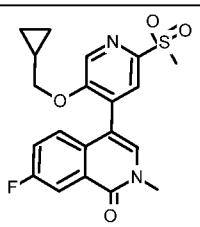
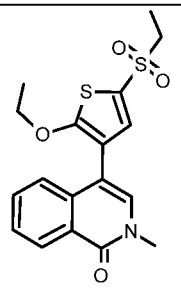
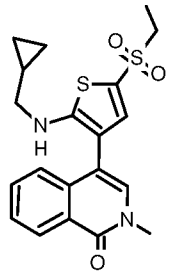
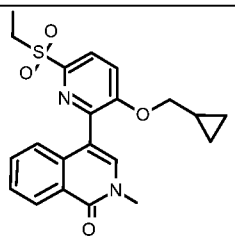
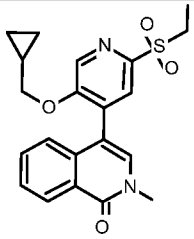
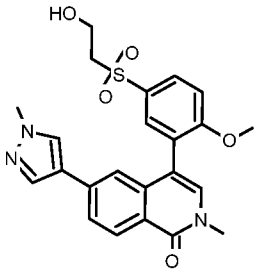
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
169		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
170		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
171		4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
172		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
173		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
174		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он

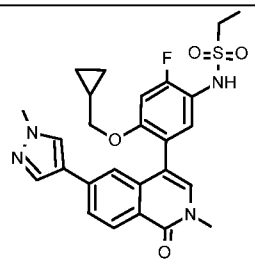
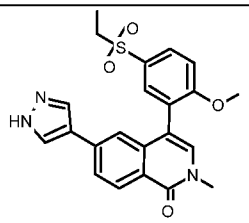
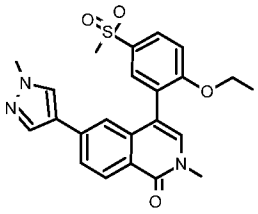
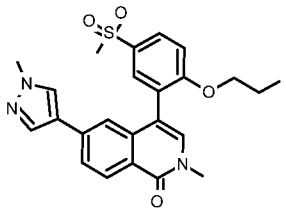
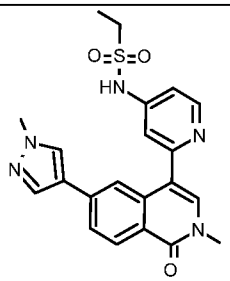
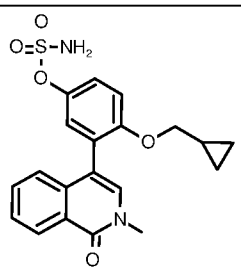
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
175		2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он
176		2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]изохинолин-1-он
177		4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
178		2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он
179		2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он
180		4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
181		4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-2-метилизохинолин-1-он

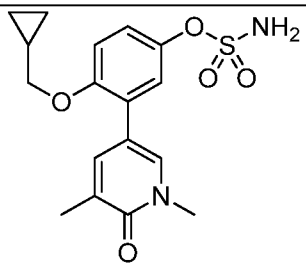
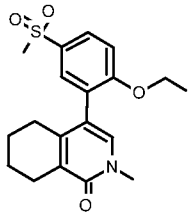
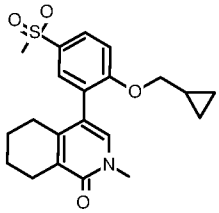
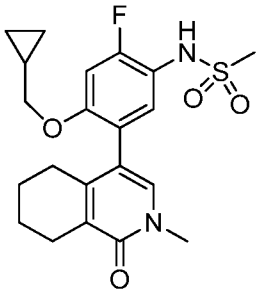
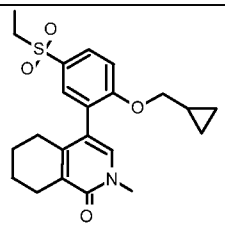
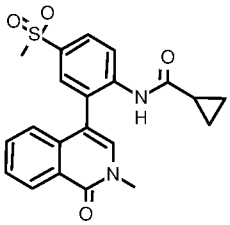
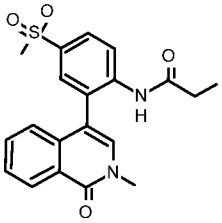
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
182		4-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
183		4-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
184		4-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
185		4-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
186		6-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
187		7-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
188		4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он

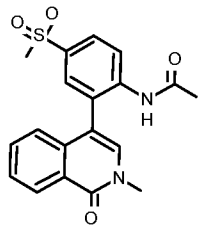
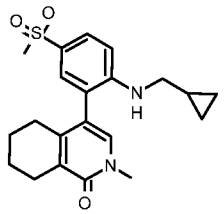
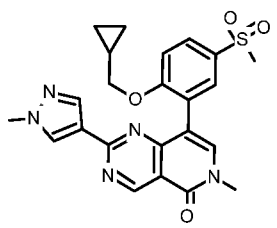
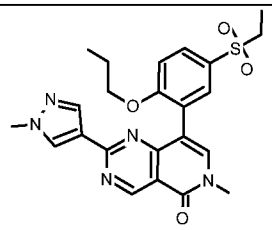
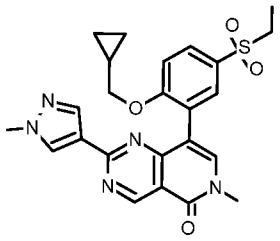
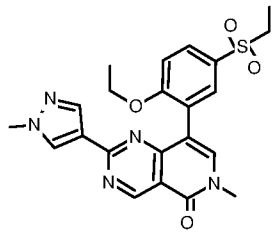
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
189		4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
190		2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]изохинолин-1-он
191		2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]изохинолин-1-он
192		4-[2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
193		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
194		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
195		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он

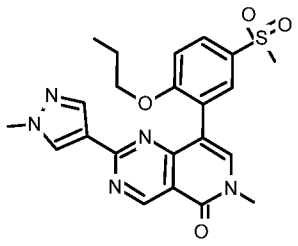
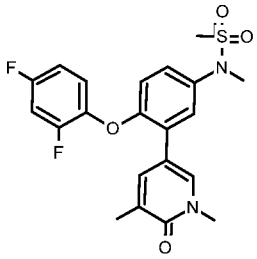
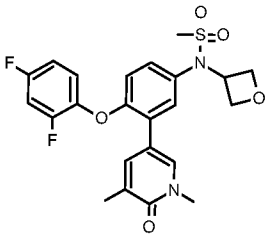
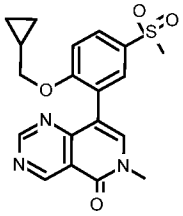
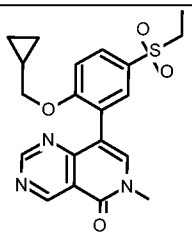
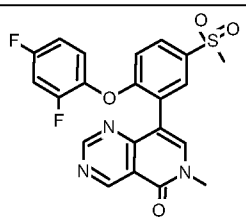
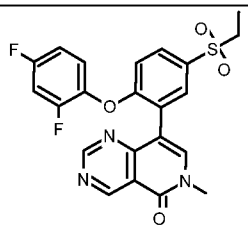
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
196		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
197		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он
198		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он
199		4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он
200		4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
201		4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
202		4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он

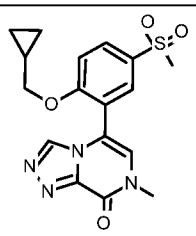
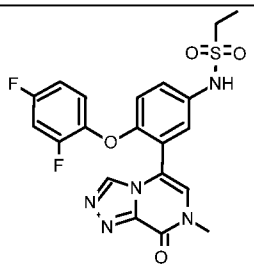
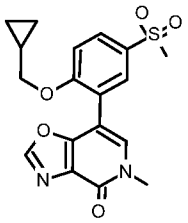
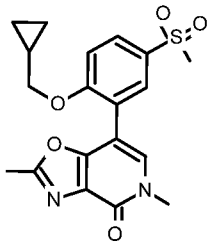
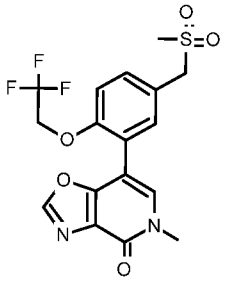
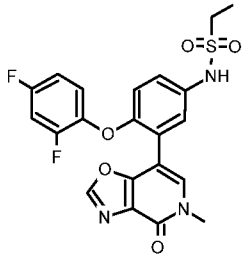
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
203		4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
204		4-(2-этокси-5-этилсульфонилтиофен-3-ил)-2-метилизохинолин-1-он
205		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилтиофен-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он
206		4-[3-(циклопропилметокси)-6-этилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он
207		4-[5-(циклопропилметокси)-2-этилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
208		4-[5-(2-гидроксиэтилсульфонил)-2-метоксифенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

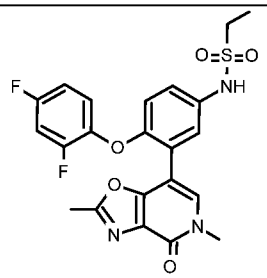
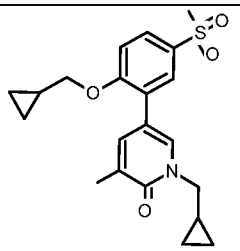
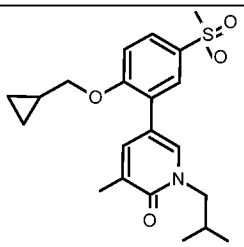
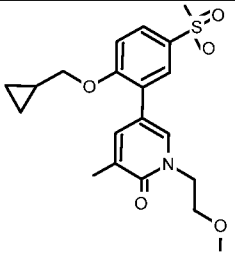
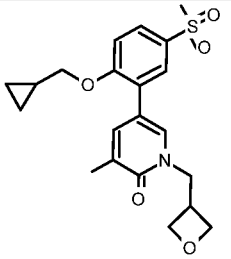
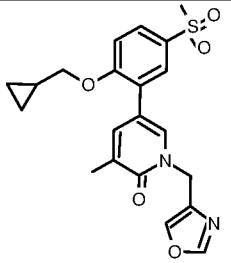
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
209		N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид
210		4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)изохинолин-1-он
211		4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он
212		2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он
213		N-[2-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиридин-4-ил]этансульфонамид
214		[4-(циклопропилметокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил] сульфамат

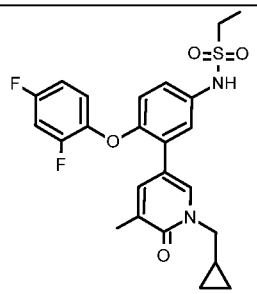
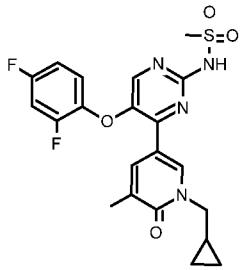
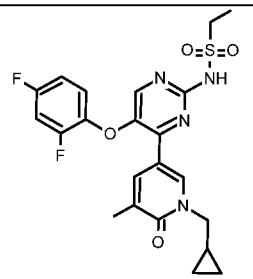
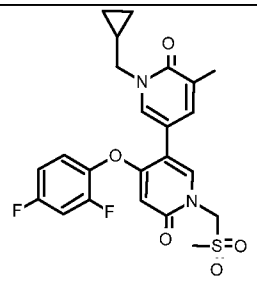
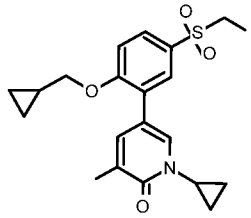
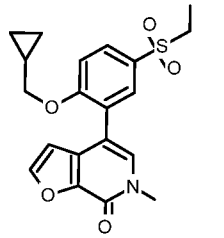
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
215		[4-(циклопропилметокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил] сульфамат
216		4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он
217		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он
218		N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид
219		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он
220		N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]циклопропанкарбоксамид
221		N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]пропанамид

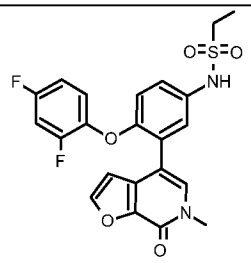
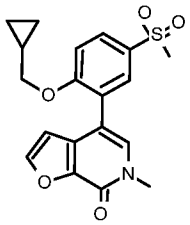
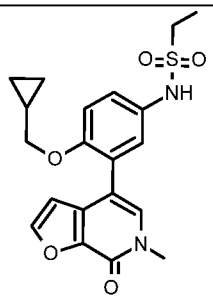
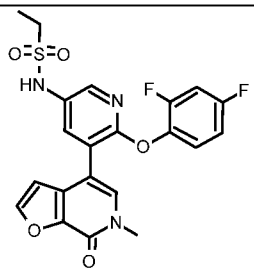
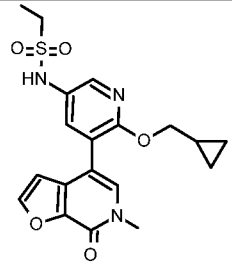
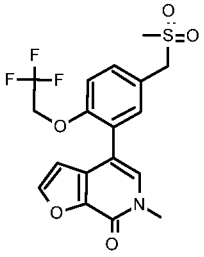
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
222		N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]ацетамид
223		4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он
224		8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
225		8-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
226		8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
227		8-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

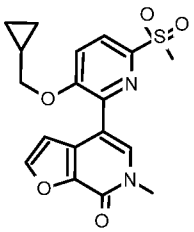
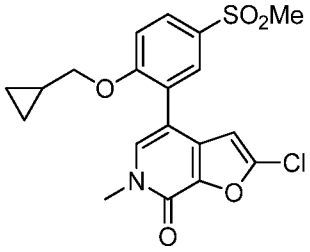
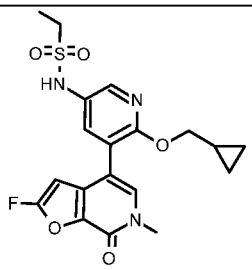
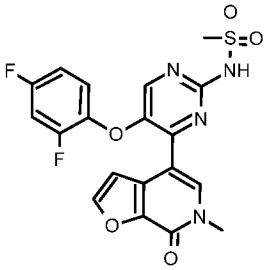
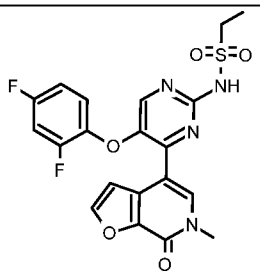
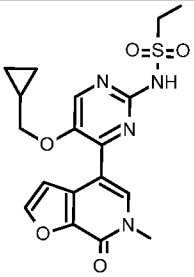
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
228		6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)-8-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
229		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-метилметансульфонамид
230		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-(оксетан-3-ил)метансульфонамид
231		8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
232		8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
233		8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он
234		8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

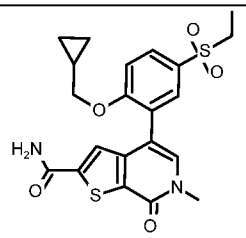
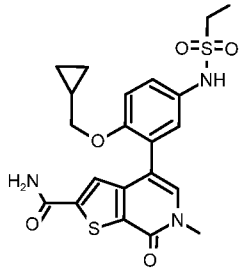
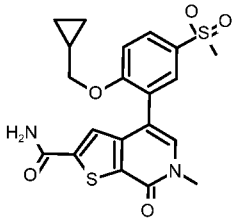
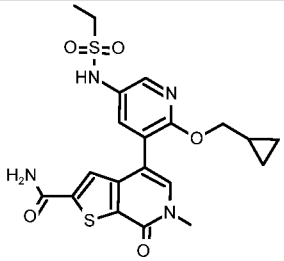
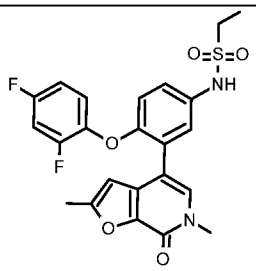
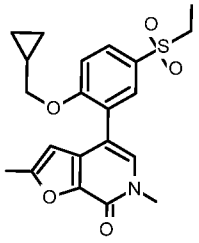
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
235		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-8-он
236		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид
237		7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-он
238		7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметил-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-он
239		5-метил-7-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4-он
240		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид

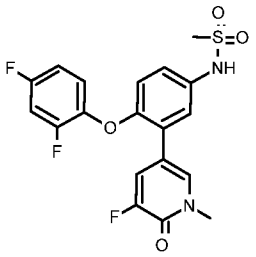
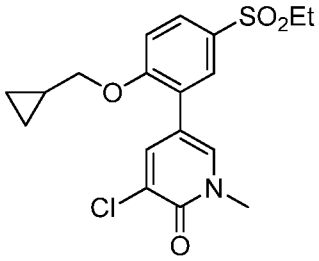
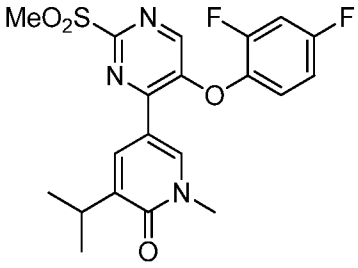
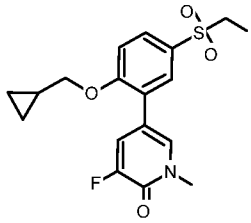
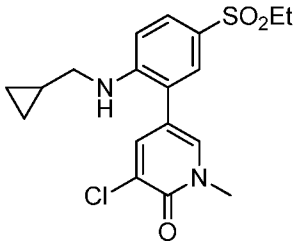
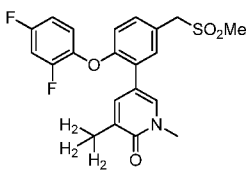
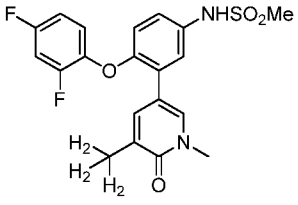
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
241		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,5-диметил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид
242		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он
243		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(2-метилпропил)пиридин-2-он
244		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(2-метоксиэтил)-3-метилпиридин-2-он
245		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(оксетан-3-илметил)пиридин-2-он
246		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(1,3-оксазол-4-илметил)пиридин-2-он

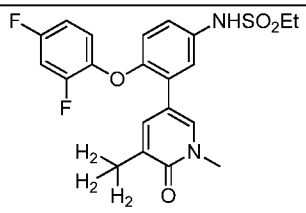
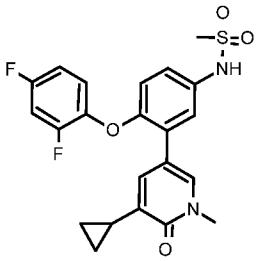
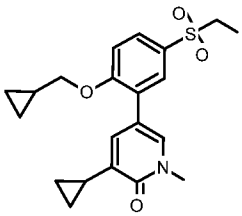
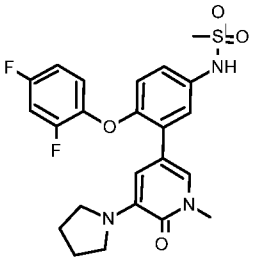
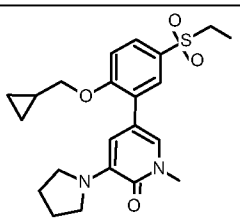
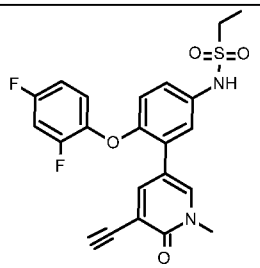
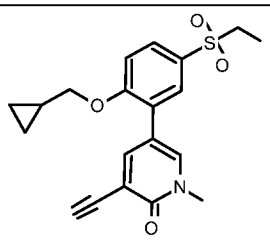
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
247		N-[3-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид
248		N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
249		N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
250		1-(циклопропилметил)-5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-3-метилпиридин-2-он
251		1-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он
252		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

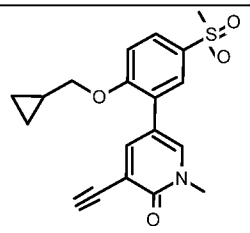
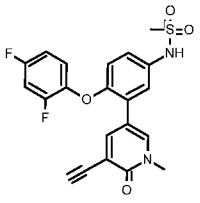
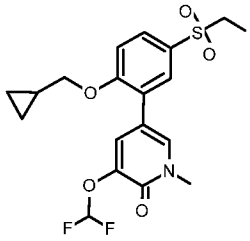
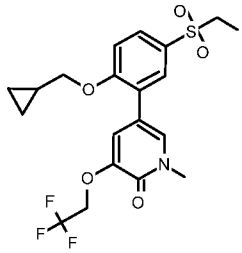
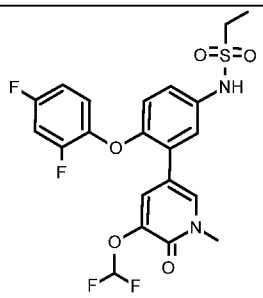
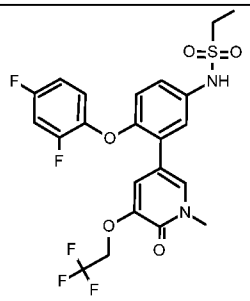
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
253		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
254		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он
255		N-[4-(циклопропилметокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
256		N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид
257		N-[6-(циклопропилметокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид
258		6-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]фуро[2,3-c]пиридин-7-он

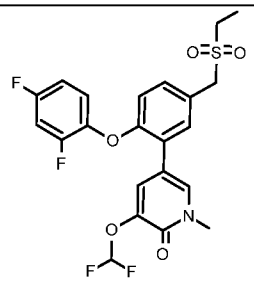
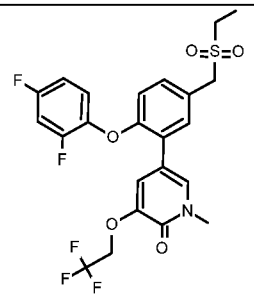
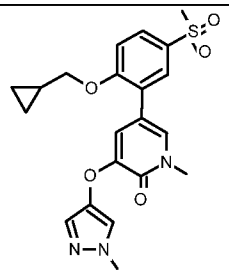
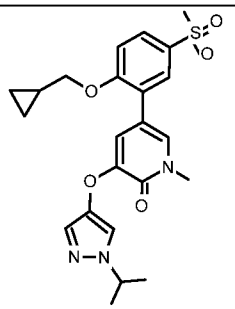
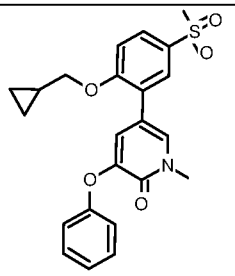
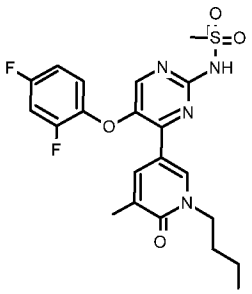
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
259		4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он
260		2-хлор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он
261		N-[6-(циклопропилметокси)-5-(2-фтор-6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид
262		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
263		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
264		N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

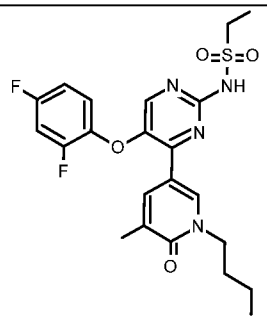
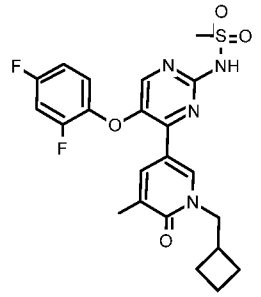
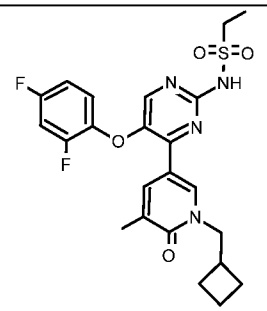
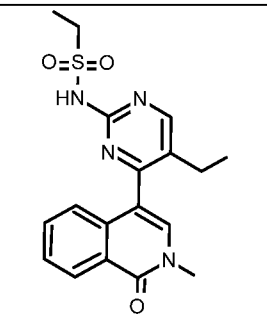
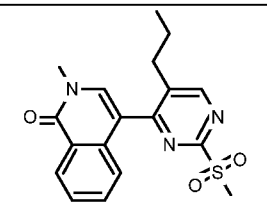
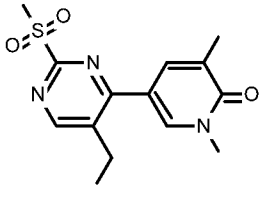
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
265		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
266		4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)фенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
267		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
268		4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид
269		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,6-диметил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид
270		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2,6-диметилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

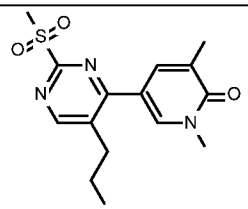
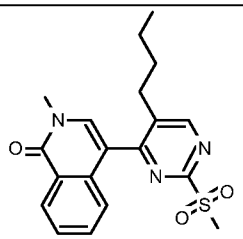
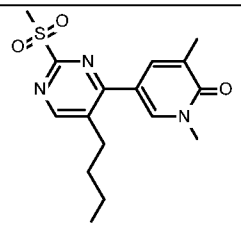
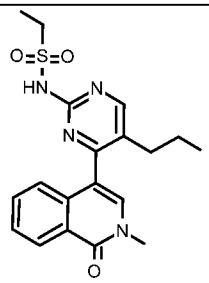
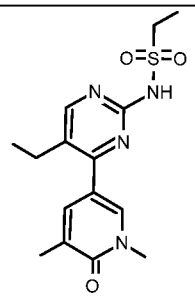
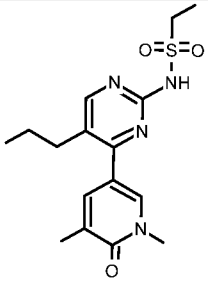
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
271		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
272		3-хлор-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
273		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он
274		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он
275		3-хлор-5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
276		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метансульфонилметил)фенил]-3-($^{2}H_3$)метил-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он
277		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^{2}H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид

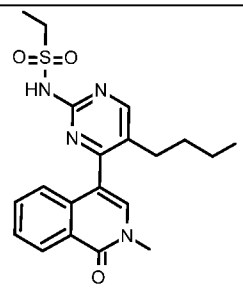
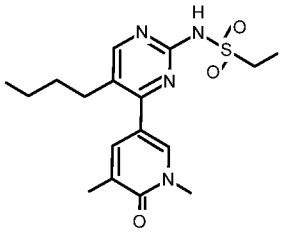
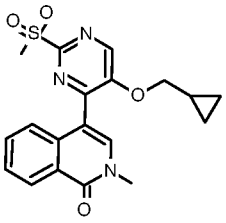
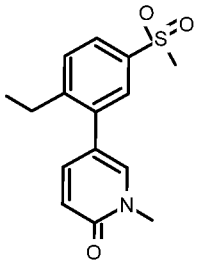
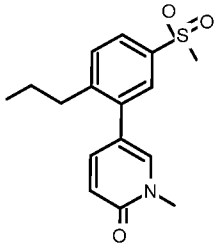
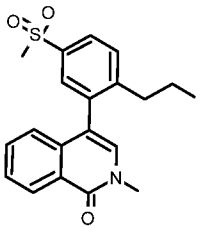
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
278		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^2H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]этан-1-сульфонамид
279		N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид
280		3-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
281		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксо-5-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
282		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-пирролидин-1-илпиридин-2-он
283		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
284		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он

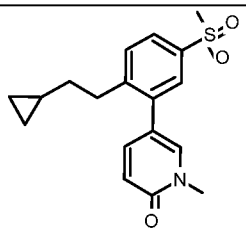
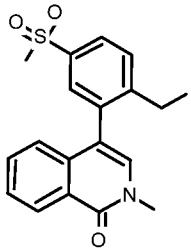
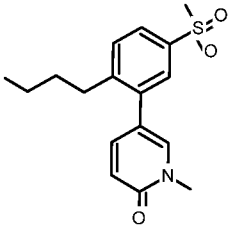
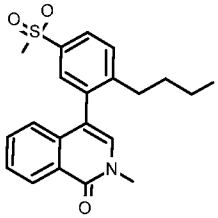
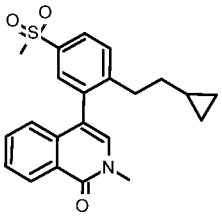
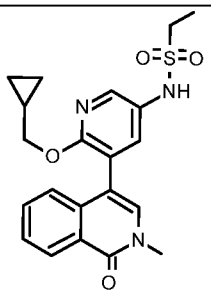
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
285		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он
286		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
287		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-он
288		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он
289		N-[3-[5-(дифторметокси)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид
290		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид

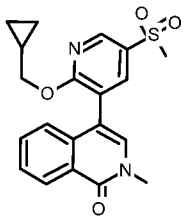
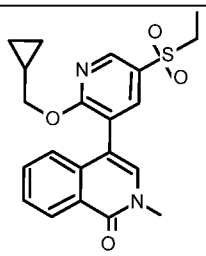
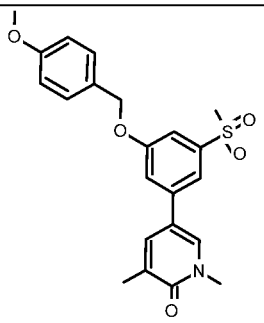
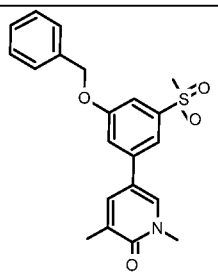
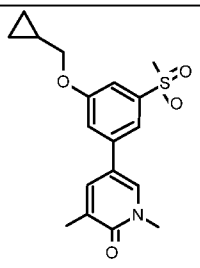
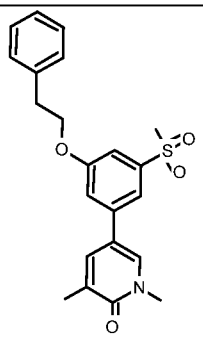
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
291		3-(дифторметокси)-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он
292		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он
293		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он
294		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он
295		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-феноксипиридин-2-он
296		N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид

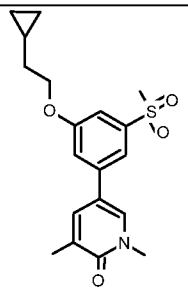
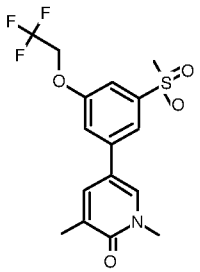
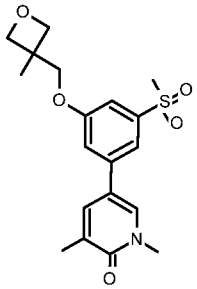
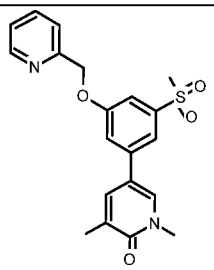
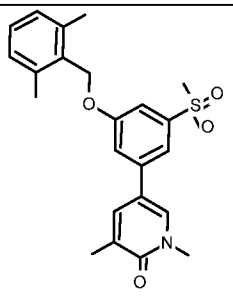
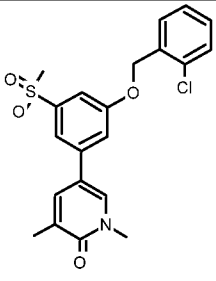
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
297		N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
298		N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
299		N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
300		N-[5-этил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
301		2-метил-4-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)изохинолин-1-он
302		5-(5-этил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он

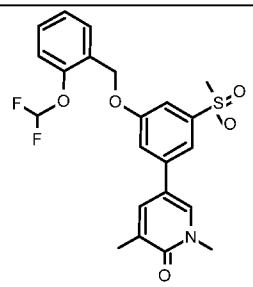
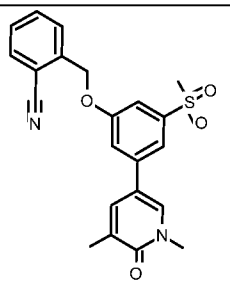
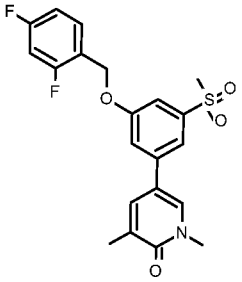
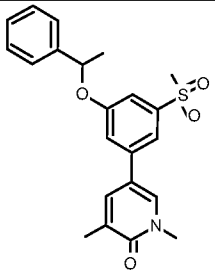
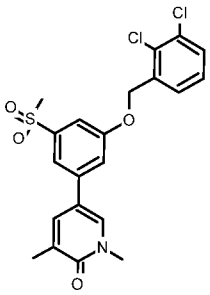
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
303		1,3-диметил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он
304		4-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-метилизохинолин-1-он
305		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он
306		N-[4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид
307		N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-этилпиримидин-2-ил]этансульфонамид
308		N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид

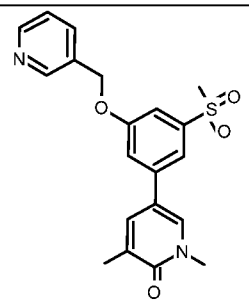
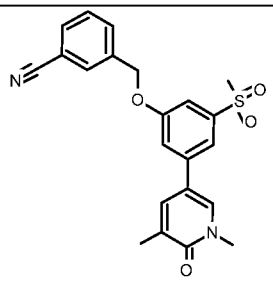
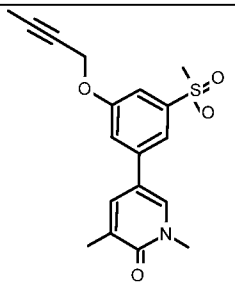
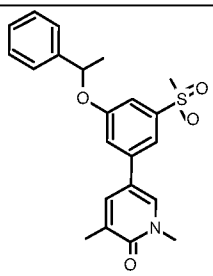
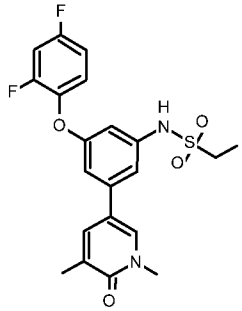
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
309		N-[5-бутил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
310		N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
311		4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он
312		5-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он
313		1-метил-5-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)пиридин-2-он
314		2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)изохинолин-1-он

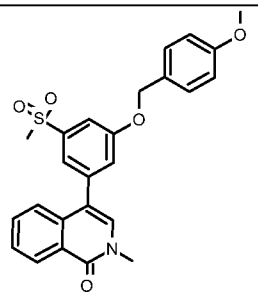
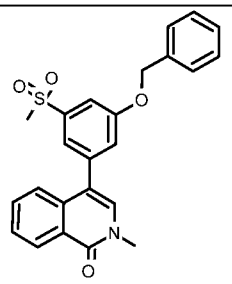
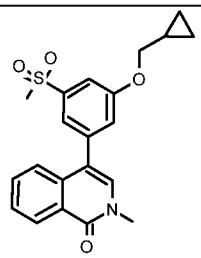
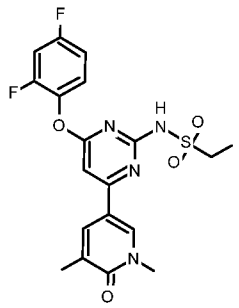
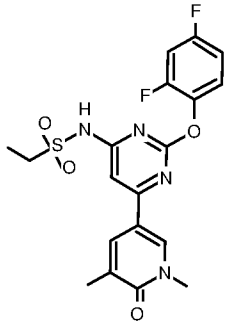
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
315		5-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
316		4-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
317		5-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он
318		4-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он
319		4-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
320		N-[6-(циклопропилметокси)-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид

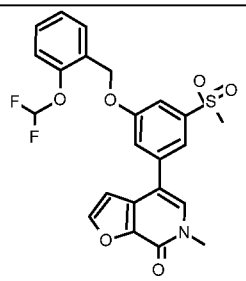
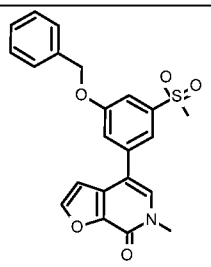
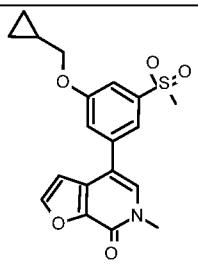
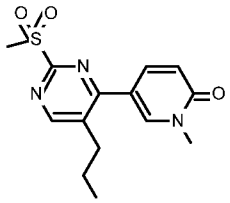
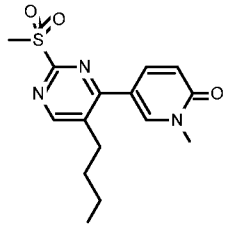
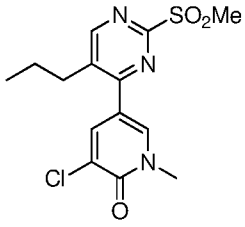
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
321		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он
322		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он
323		5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
324		1,3-диметил-5-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)пиридин-2-он
325		5-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
326		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он

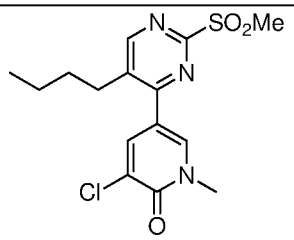
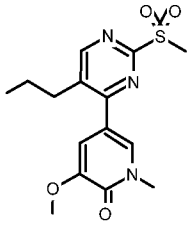
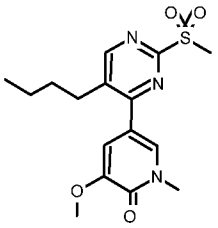
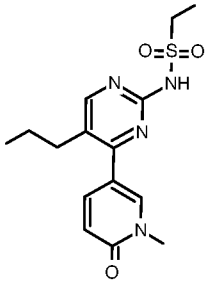
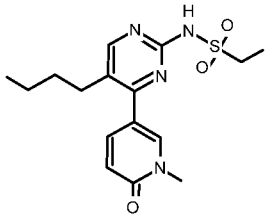
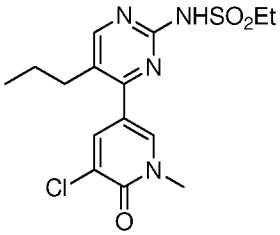
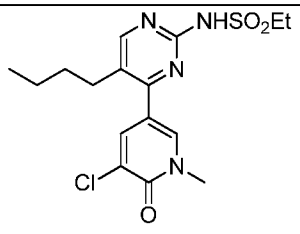
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
327		5-[3-(2-циклопропилэтокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
328		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он
329		1,3-диметил-5-[3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]пиридин-2-он
330		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-2-илметокси)фенил]пиридин-2-он
331		5-[3-[(2,6-диметилфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
332		5-[3-[(2-хлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он

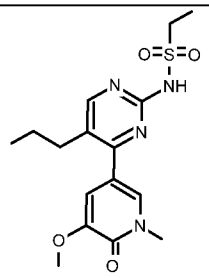
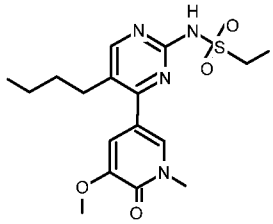
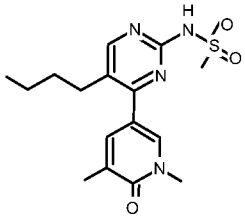
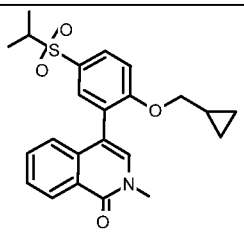
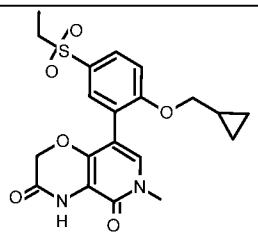
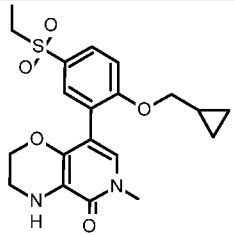
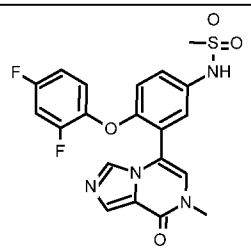
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
333		5-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
334		2-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил
335		5-[3-[(2,4-дифторфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
336		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он
337		5-[3-[(2,3-дихлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он

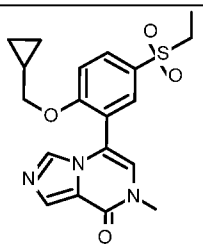
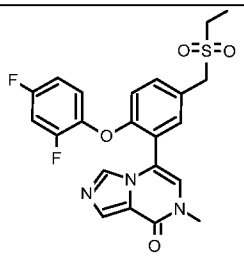
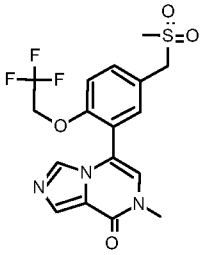
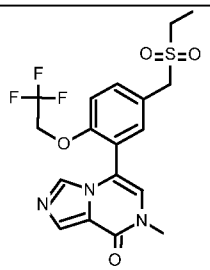
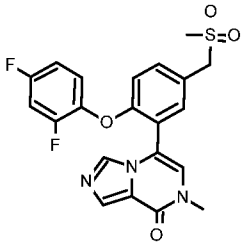
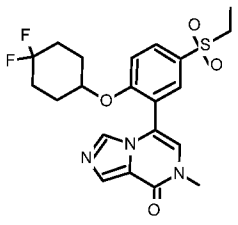
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
338		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-3-илметокси)фенил]пиридин-2-он
339		3-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил
340		5-(3-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он
341		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он
342		N-[3-(2,4-дифторфенокси)-5-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

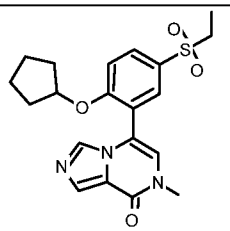
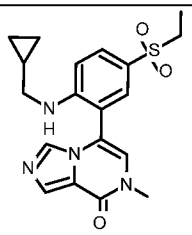
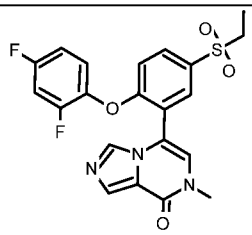
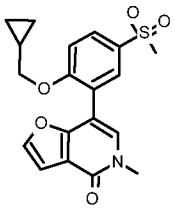
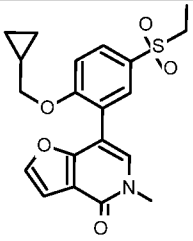
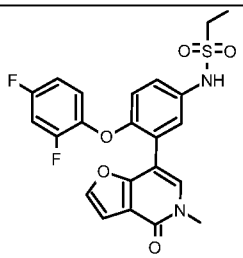
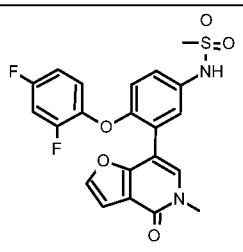
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
343		4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
344		2-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)изохинолин-1-он
345		4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
346		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
347		N-[2-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]этансульфонамид

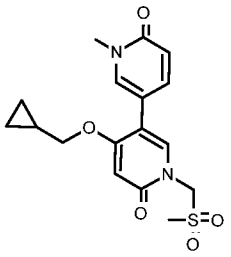
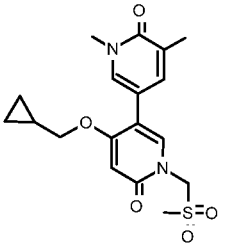
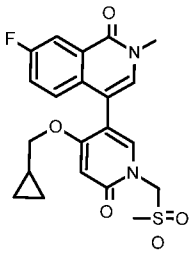
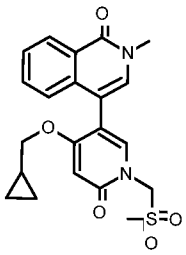
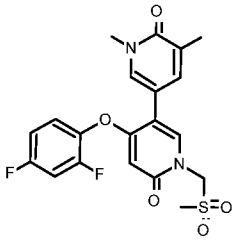
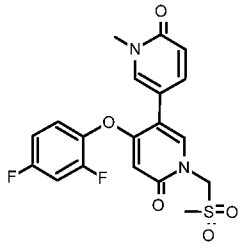
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
348		4-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он
349		6-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)фуро[2,3-c]пиридин-7-он
350		4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он
351		1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он
352		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метилпиридин-2-он
353		3-хлор-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он

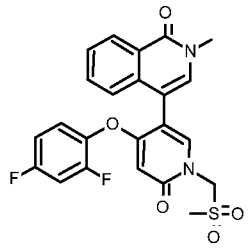
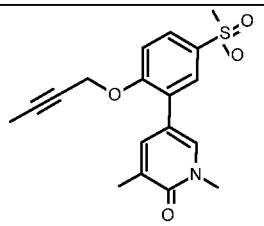
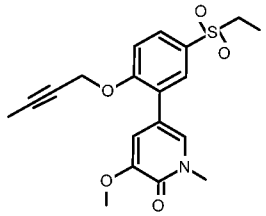
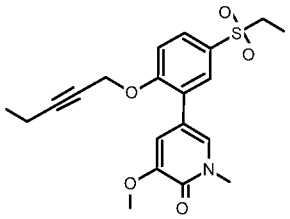
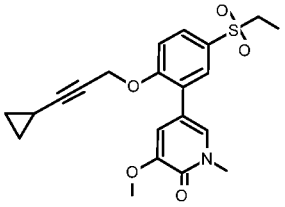
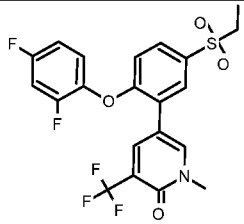
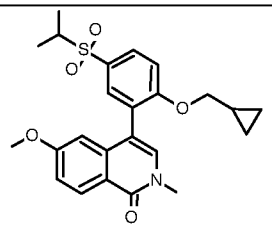
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
354		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2-он
355		3-метокси-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он
356		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
357		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид
358		N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
359		N-[4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид
360		N-[5-бутил-4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

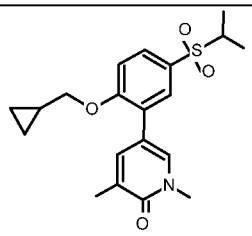
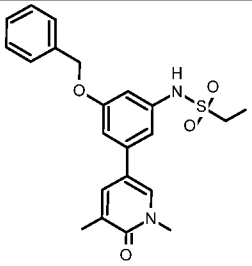
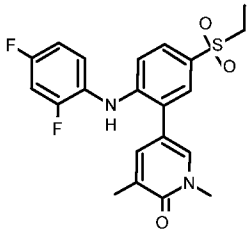
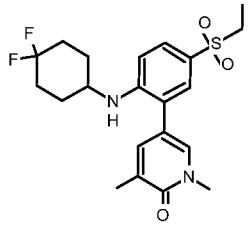
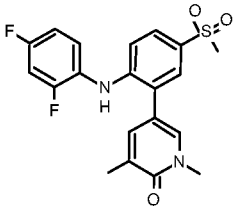
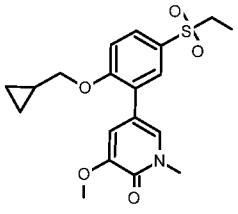
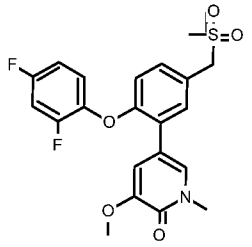
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
361		N-[4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид
362		N-[5-бутил-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
363		N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид
364		4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он
365		8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион
366		8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-5-он
367		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид

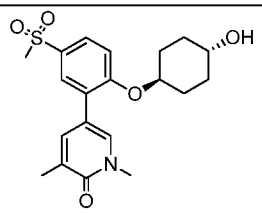
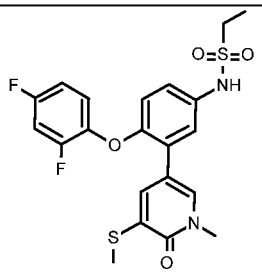
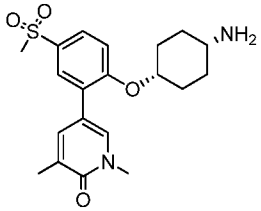
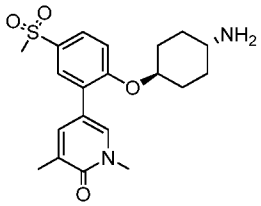
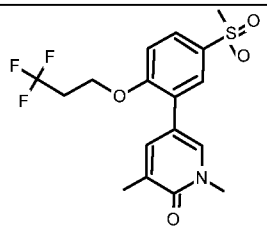
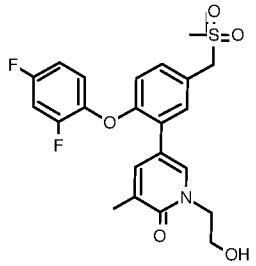
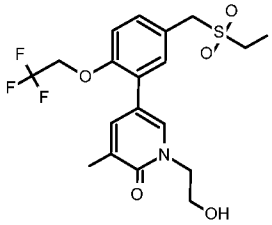
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
368		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
369		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
370		7-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-a]пиразин-8-он
371		5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
372		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
373		5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

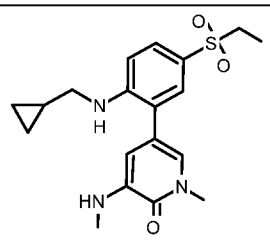
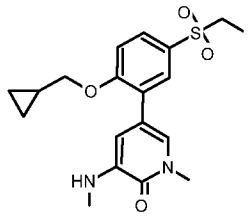
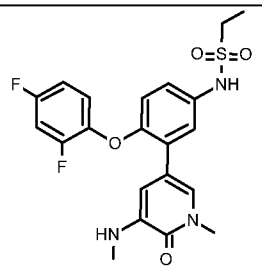
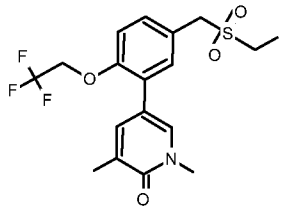
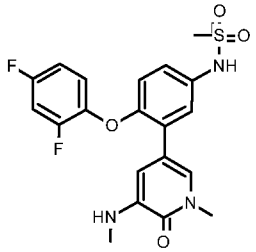
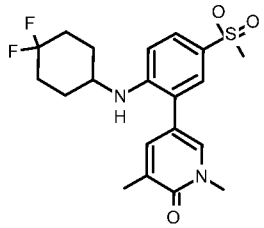
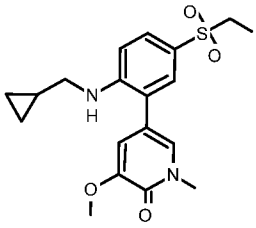
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
374		5-(2-циклопентилокси-5-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
375		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
376		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он
377		7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он
378		7-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он
379		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид
380		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]метансульфонамид

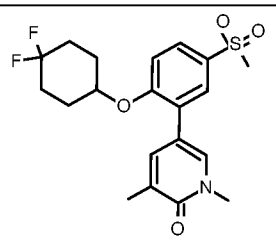
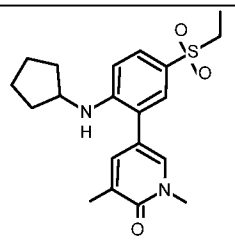
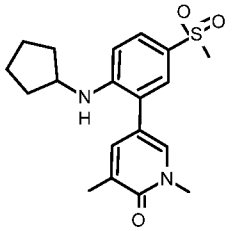
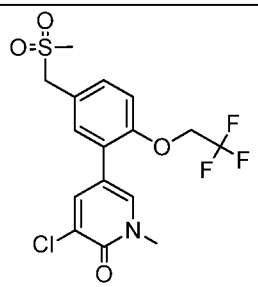
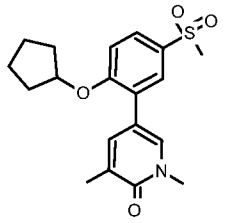
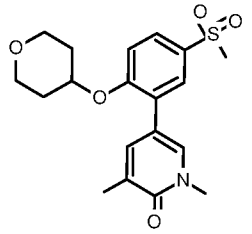
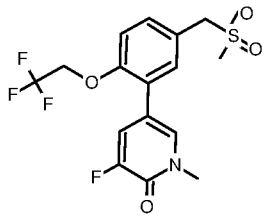
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
381		4-(циклопропилметокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он
382		5-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
383		4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он
384		4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он
385		5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
386		4-(2,4-дифторфенокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он

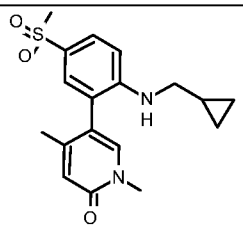
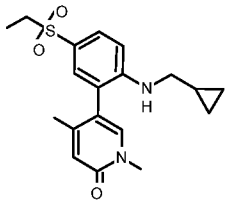
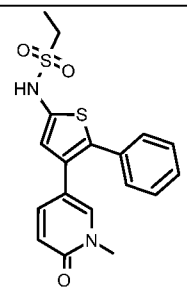
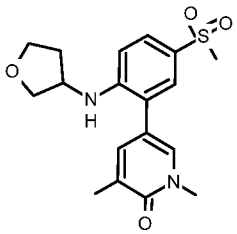
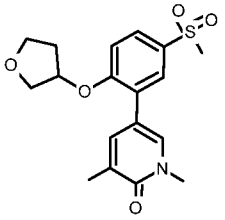
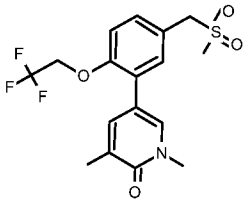
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
387		4-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он
388		5-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он
389		5-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
390		5-(5-этилсульфонил-2-пент-2-иноксифенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
391		5-[2-(3-циклопропилпроп-2-инокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
392		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-он
393		4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он

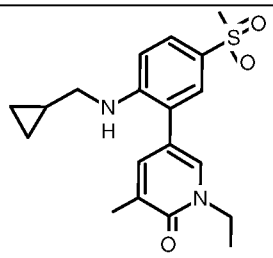
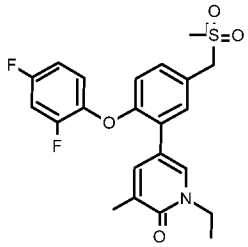
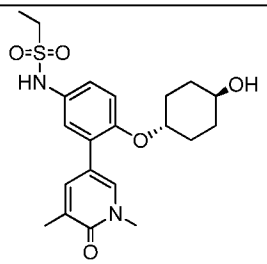
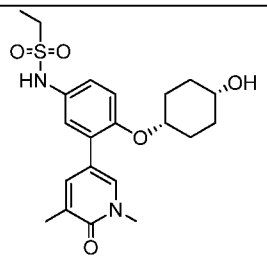
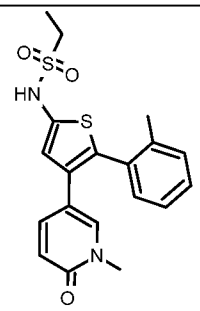
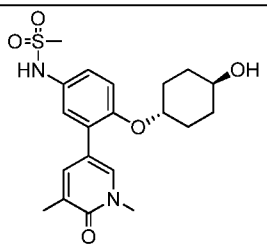
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
394		5-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
395		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилметоксифенил]этансульфонамид
396		5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
397		5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
398		5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
399		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он
400		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он

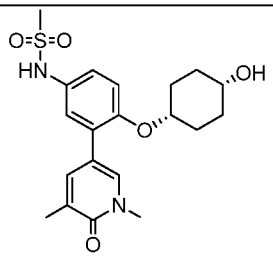
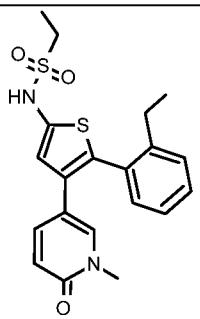
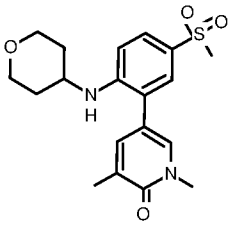
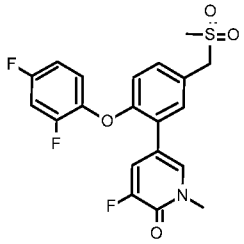
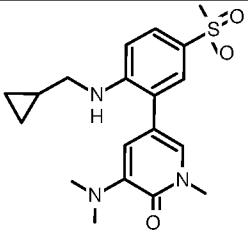
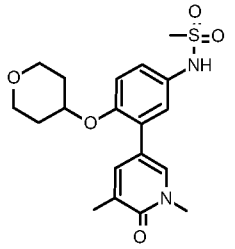
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
401		5-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
402		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-5-метилсульфанил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
403		5-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
404		5-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
405		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(3,3,3-трифторпропокси)фенил]пиридин-2-он
406		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он
407		5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он

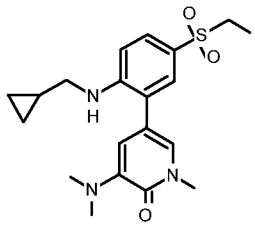
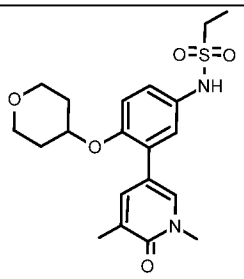
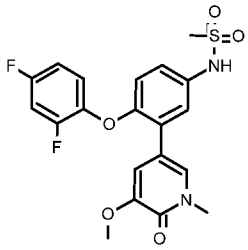
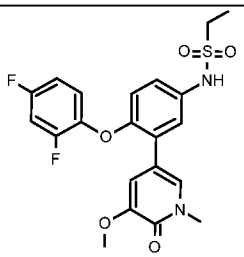
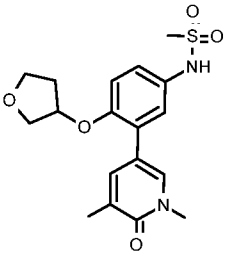
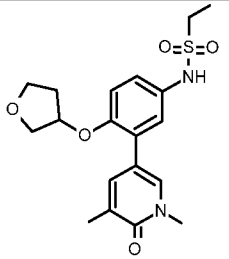
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
408		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он
409		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он
410		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид
411		5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
412		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид
413		5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
414		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он

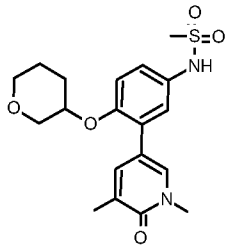
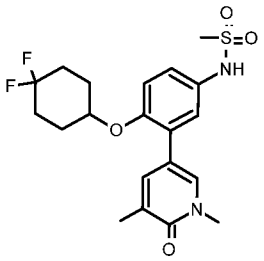
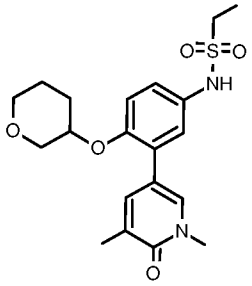
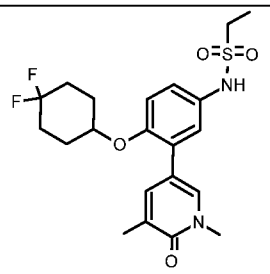
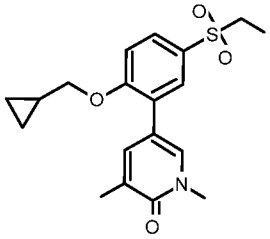
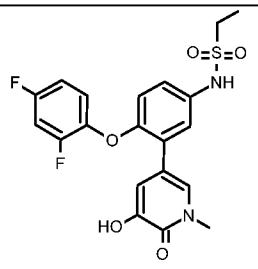
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
415		5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
416		5-[2-(циклопентиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
417		5-[2-(циклопентиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
418		3-хлор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он
419		5-(2-циклопентилокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он
420		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]пиридин-2-он
421		3-фтор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-

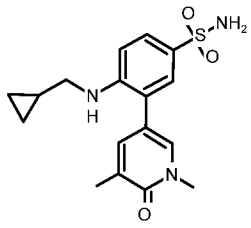
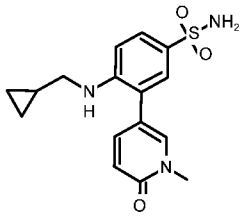
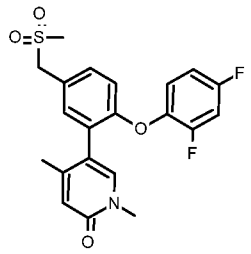
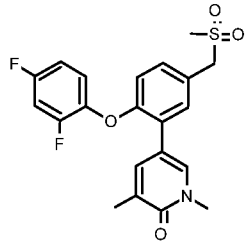
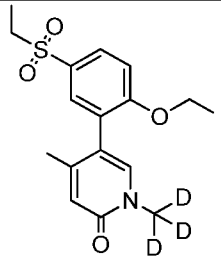
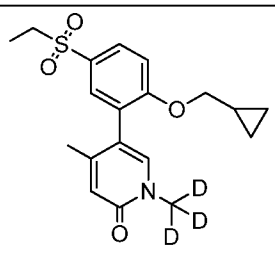
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
		2-он
422		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он
423		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он
424		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилтиофен-2-ил]этансульфонамид
425		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]пиридин-2-он
426		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]пиридин-2-он
427		1,3-диметил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он

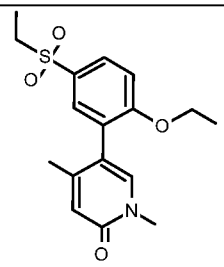
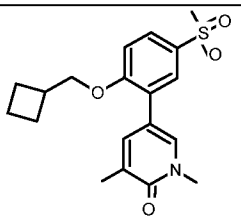
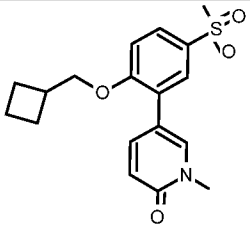
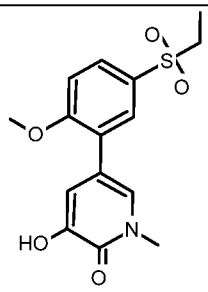
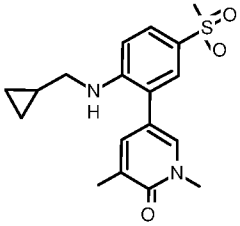
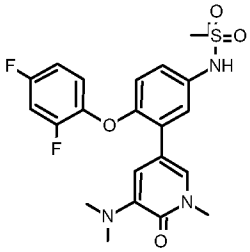
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
428		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он
429		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он
430		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид
431		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(цис-4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид
432		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2-метилфенил)тиофен-2-ил]этансульфонамид
433		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид

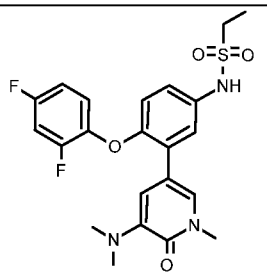
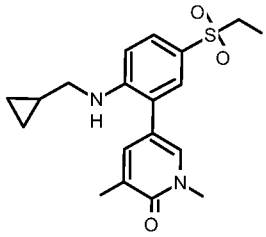
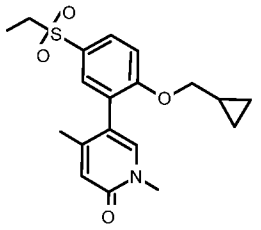
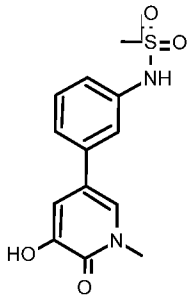
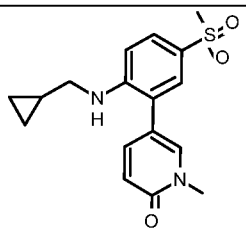
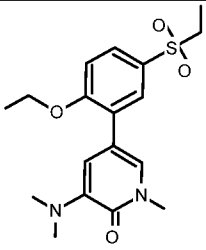
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
434		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(цис-4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид
435		N-[5-(2-этилфенил)-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)тиофен-2-ил]этансульфонамид
436		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]пиридин-2-он
437		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он
438		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он
439		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]метансульфонамид

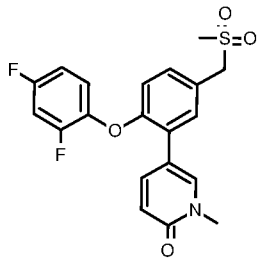
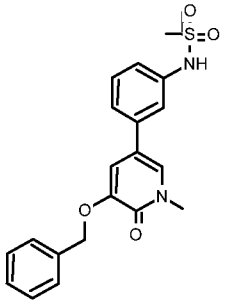
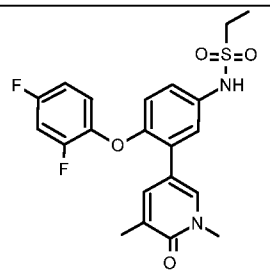
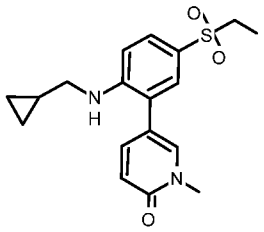
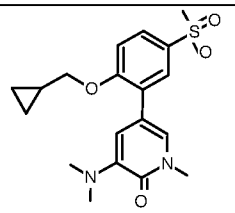
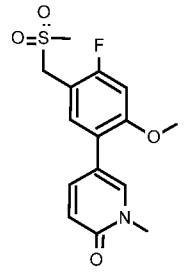
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
440		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он
441		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]этансульфонамид
442		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
443		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
444		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]метансульфонамид
445		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]этансульфонамид

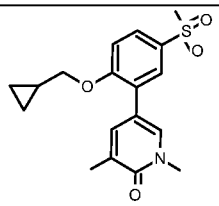
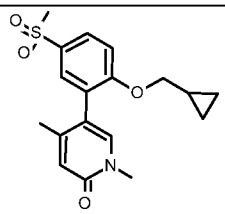
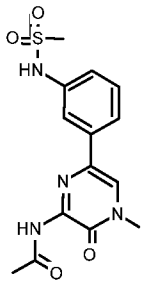
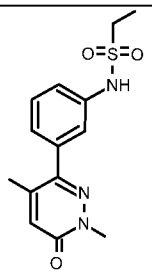
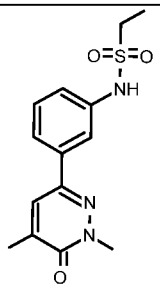
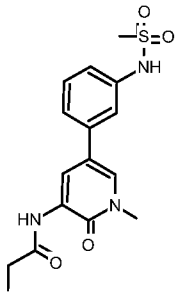
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
446		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]метансульфонамид
447		N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
448		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]этансульфонамид
449		N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
450		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
451		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

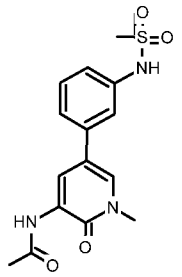
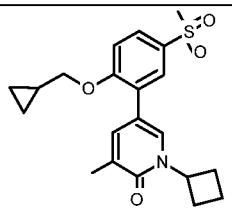
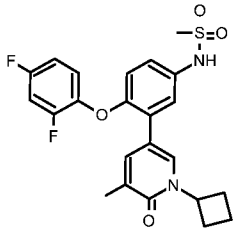
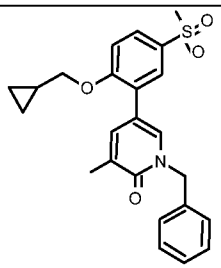
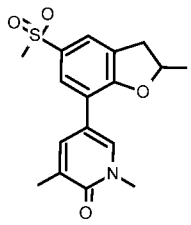
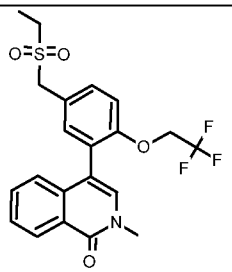
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
452		4-(циклопропилметиламино)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид
453		4-(циклопропилметиламино)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид
454		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,4-диметилпиридин-2-он
455		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
456		5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-($^{2}H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он
457		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-($^{2}H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он

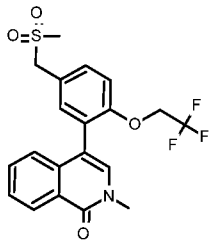
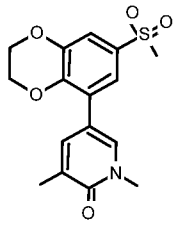
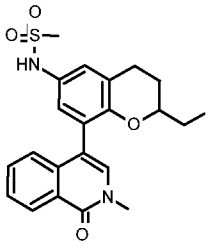
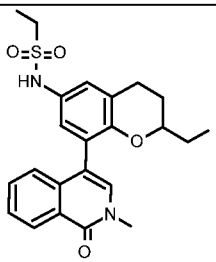
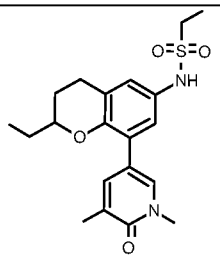
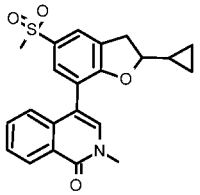
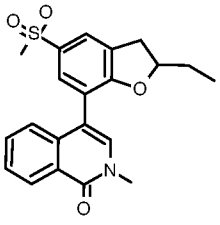
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
458		5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1,4-диметилпиридин-2-он
459		5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
460		5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
461		5-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он
462		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
463		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид

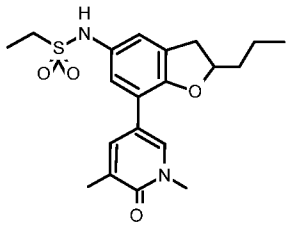
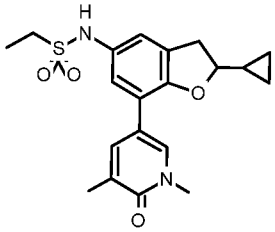
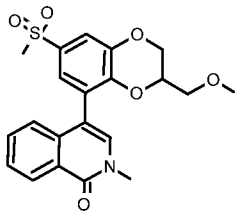
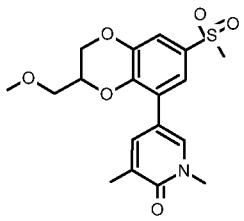
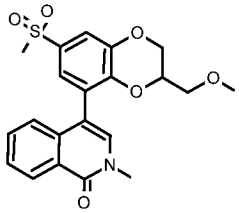
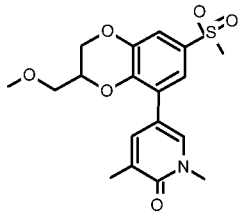
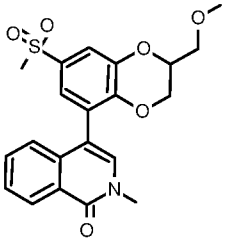
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
464		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид
465		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
466		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он
467		N-[3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
468		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
469		3-(диметиламино)-5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он

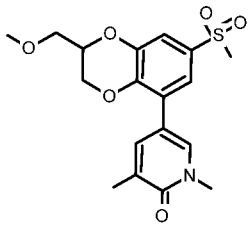
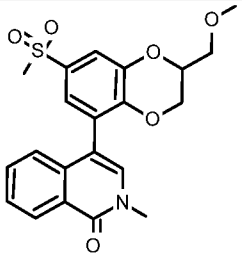
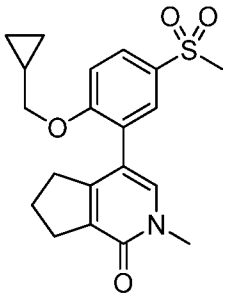
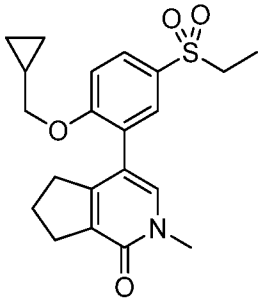
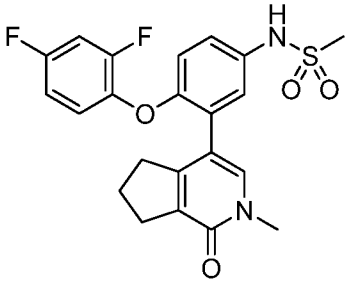
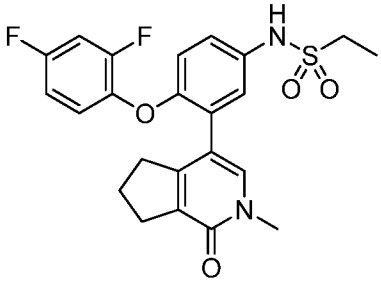
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
470		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он
471		N-[3-(1-метил-6-оксо-5-фенилметоксипиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид
472		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид
473		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он
474		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он
475		5-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он

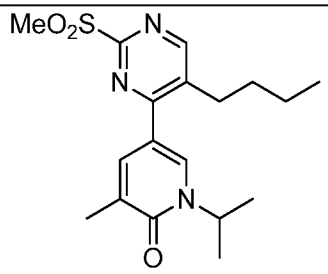
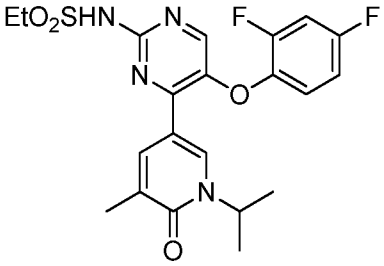
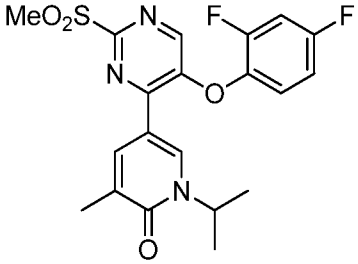
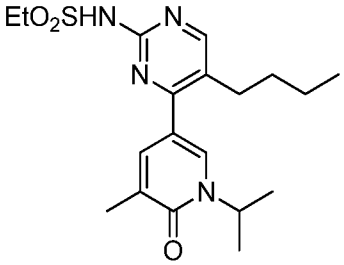
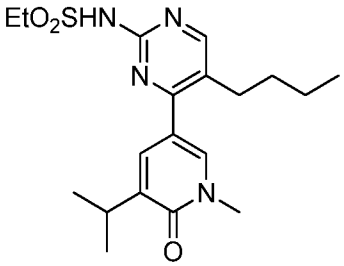
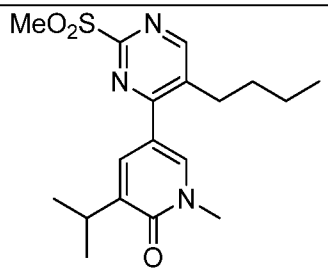
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
476		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он
477		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он
478		N-[6-[3-(метансульфонамидо)фенил]-4-метил-3-оксопиразин-2-ил]ацетамид
479		N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид
480		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид
481		N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]пропанамид

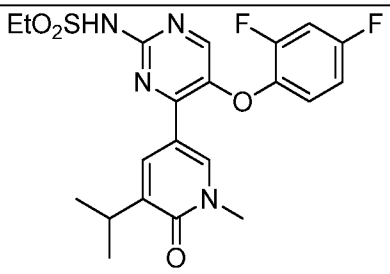
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
482		N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]ацетамид
483		1-циклобутил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он
484		N-[3-(1-циклобутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид
485		1-бензил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он
486		1,3-диметил-5-(2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-2-он
487		4-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-метилизохинолин-1-он

Пример химического синтеза	Структура	Наименование
488		2-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]изохинолин-1-он
489		1,3-диметил-5-(7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиридин-2-он
490		N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]метансульфонамид
491		N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид
492		N-[8-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид
493		4-(2-циклопропил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он
494		4-(2-этил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он

Пример химического синтеза	Структура	Наименование
495		N-[7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-пропил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид
496		N-[2-циклопропил-7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид
497		4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он
498		5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
499		4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он
500		5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
501		4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он

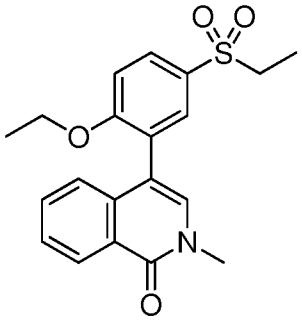
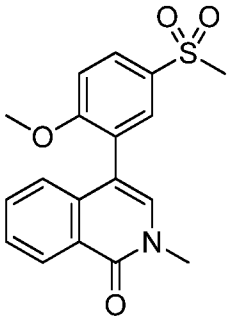
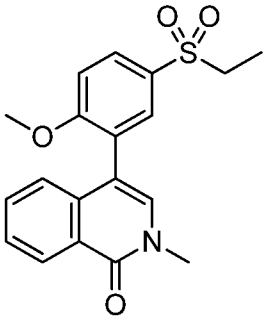
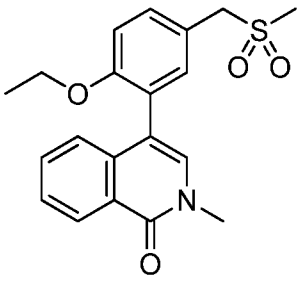
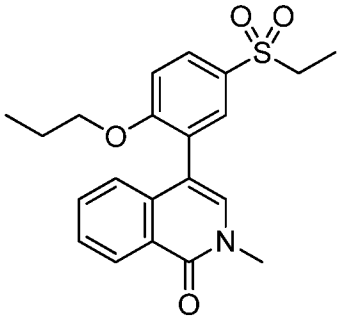
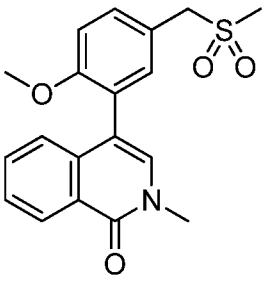
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
502		5-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он
503		4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он
504		4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он
505		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он
506		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид
507		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

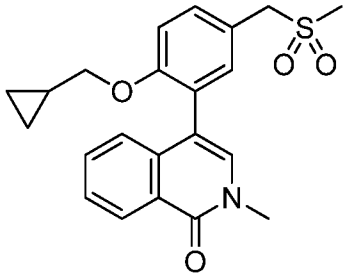
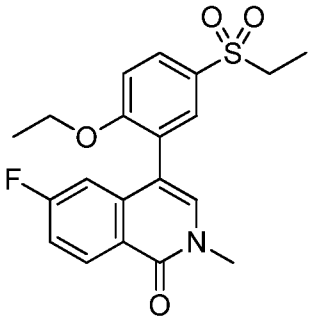
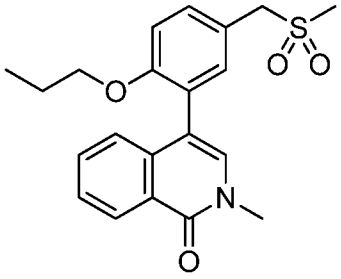
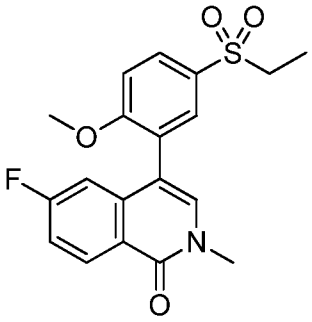
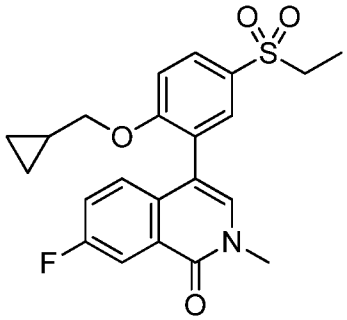
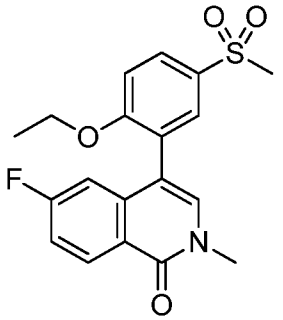
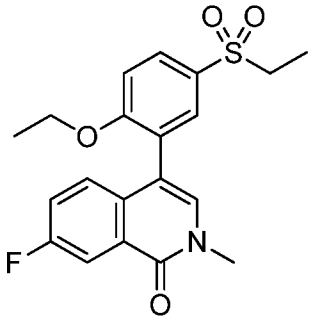
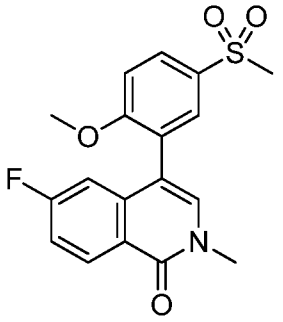
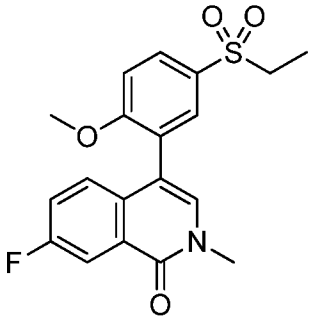
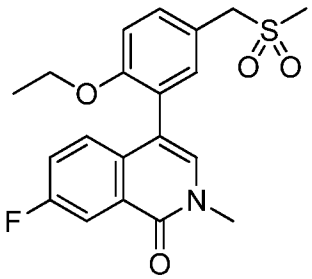
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
508		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он
509		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
510		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он
511		N-[5-бутил-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
512		N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид
513		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он

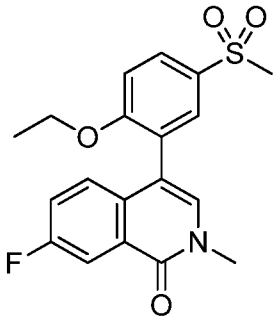
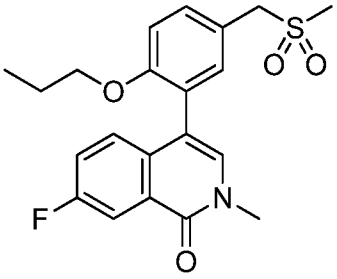
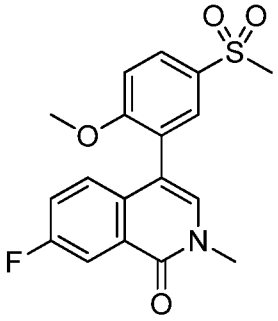
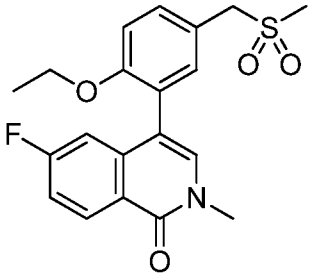
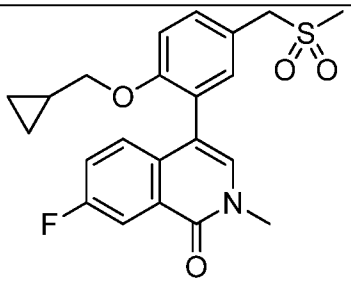
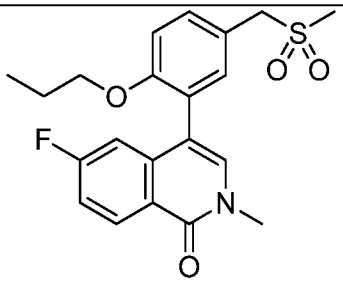
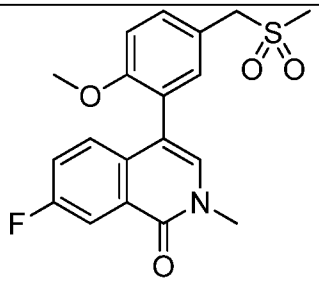
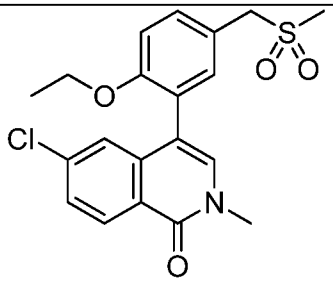
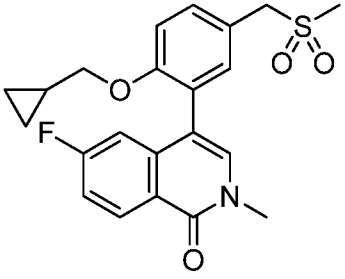
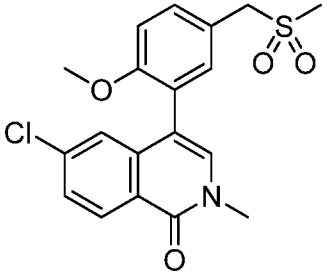
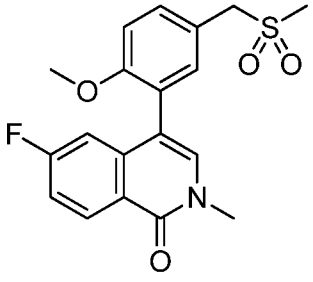
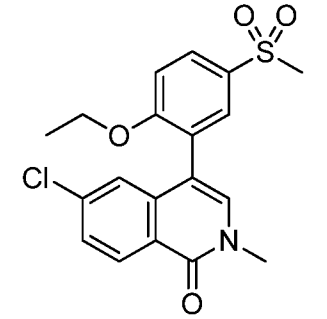
Пример химического синтеза	Структура	Наименование
514		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

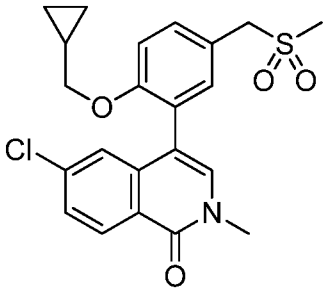
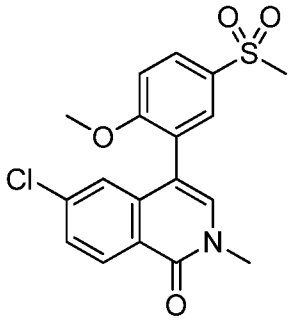
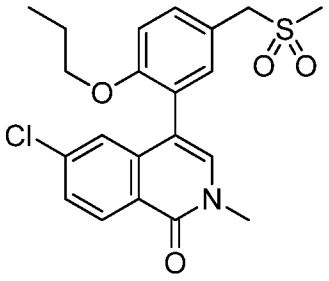
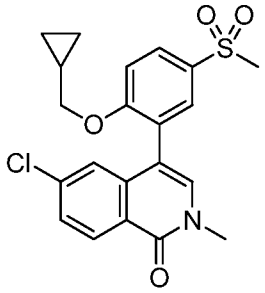
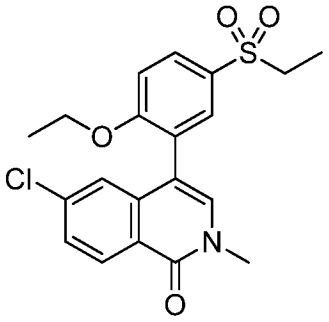
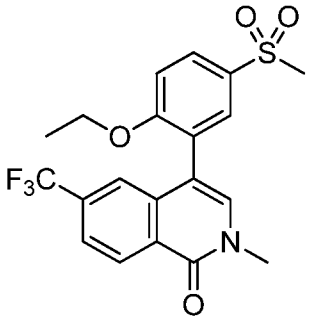
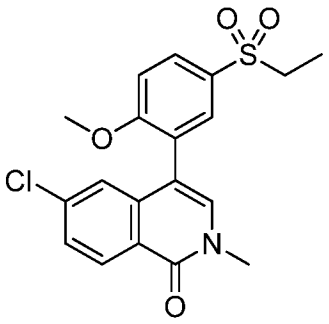
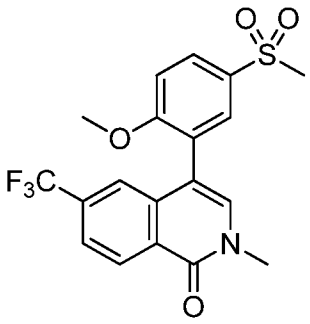
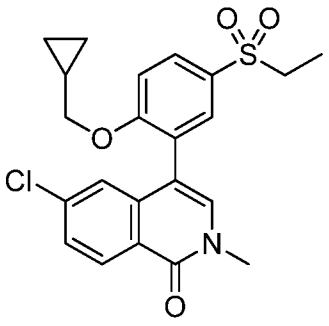
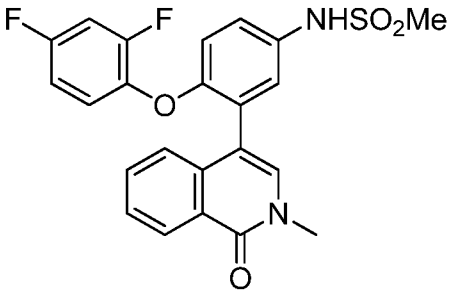
В некоторых вариантах осуществления замещенное гетероциклическое соединение, описанное в настоящем документе, имеет структуру, представленную в Таблице 2.

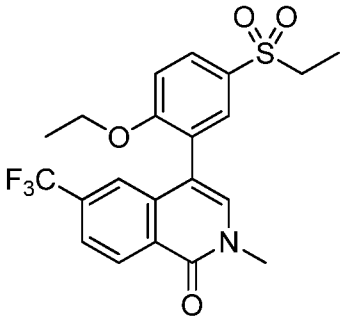
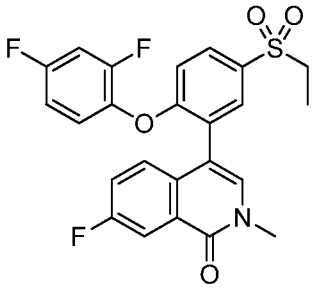
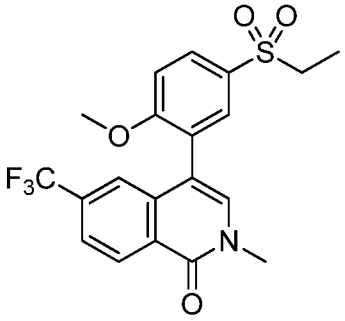
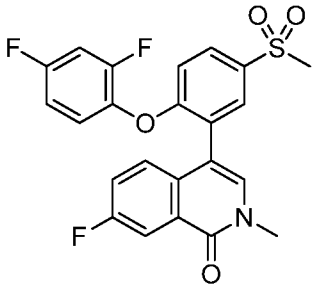
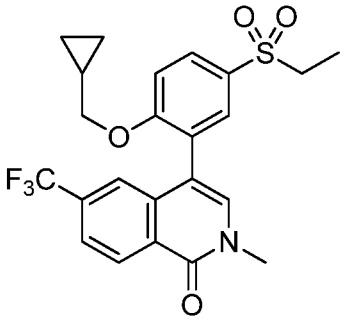
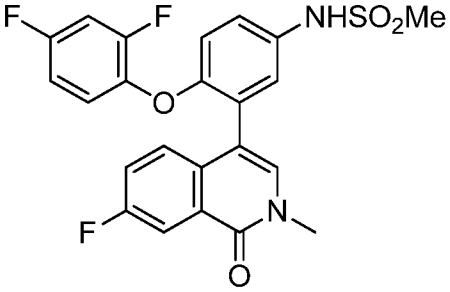
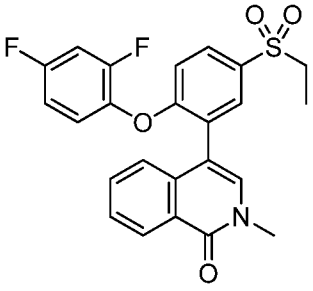
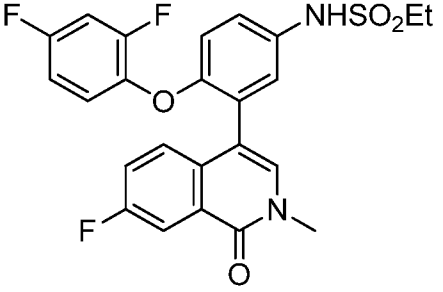
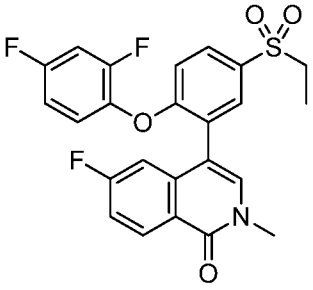
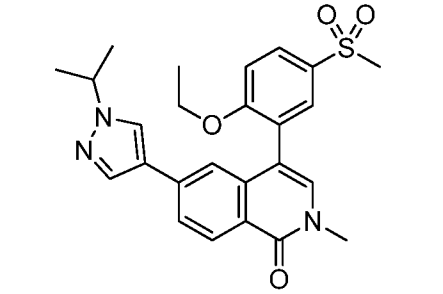
Таблица 2

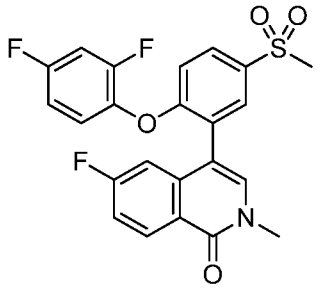
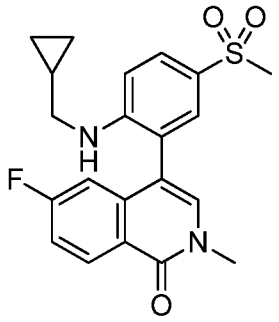
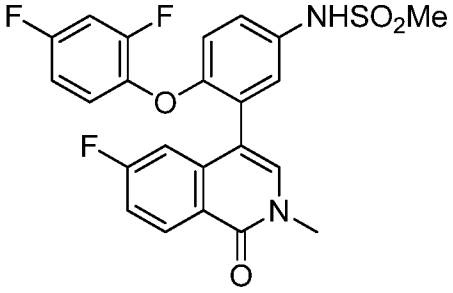
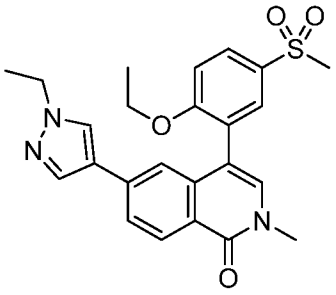
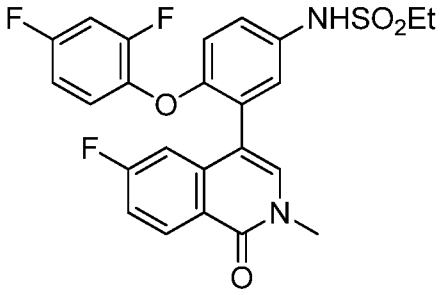
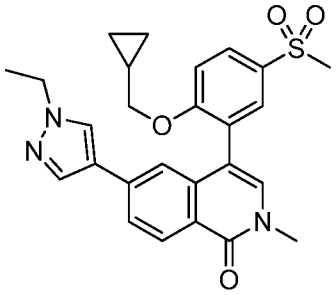
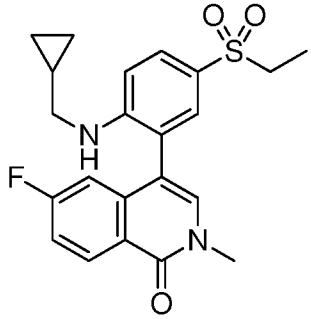
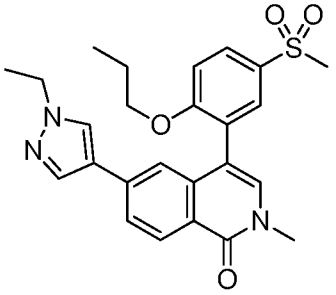
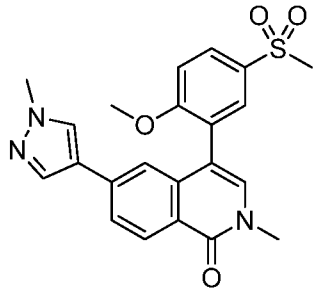
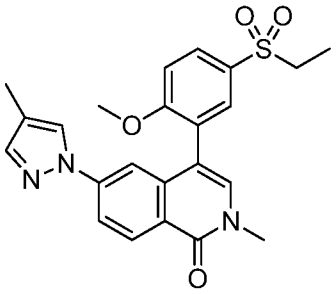
	
	
	
	
	

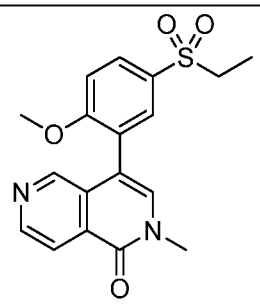
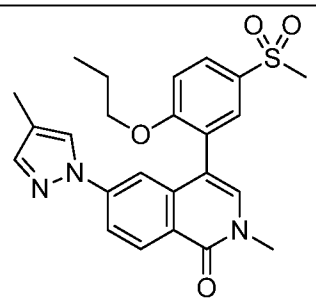
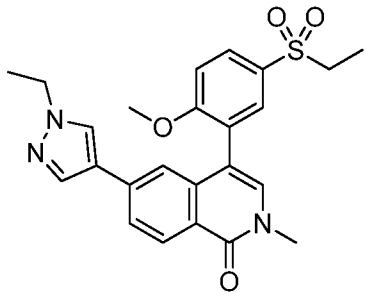
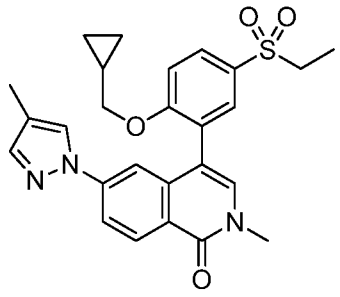
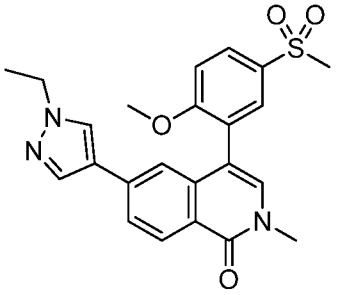
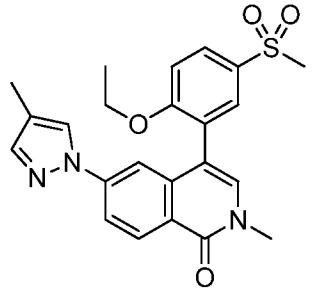
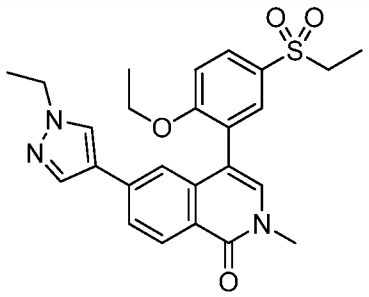
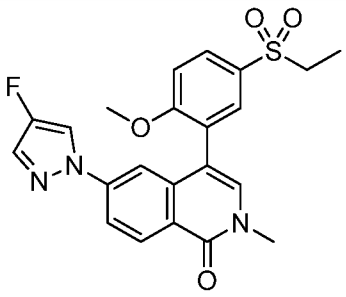
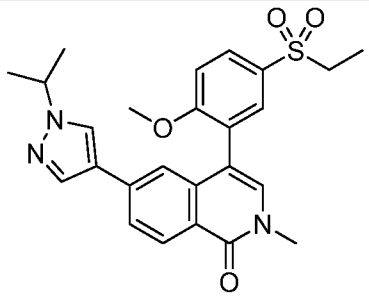
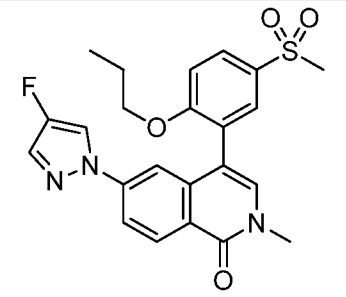
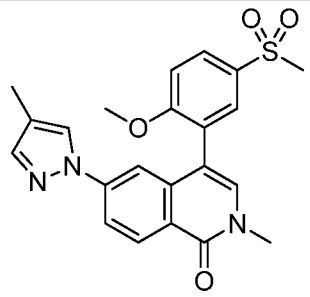
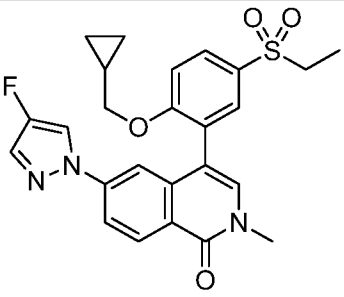
	
	
	
	
	

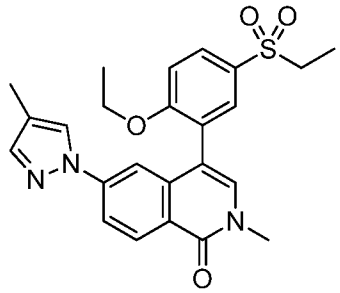
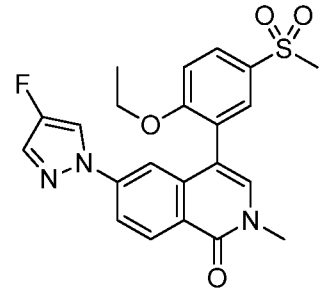
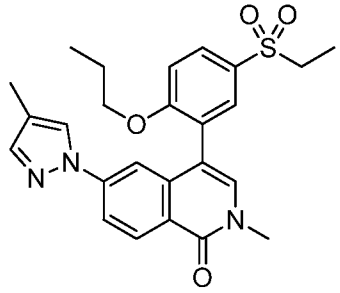
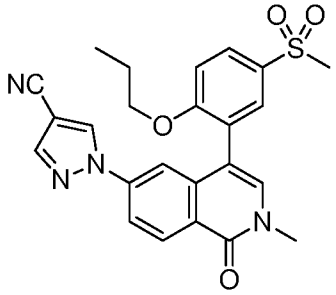
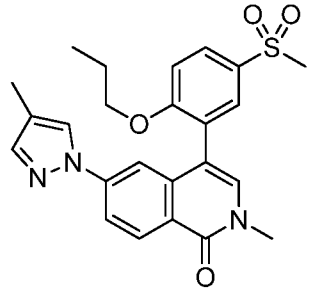
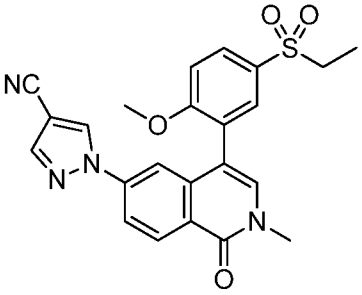
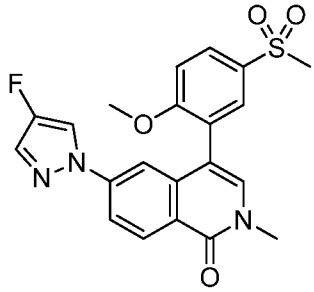
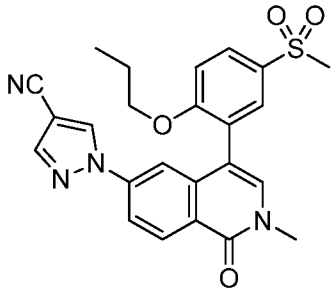
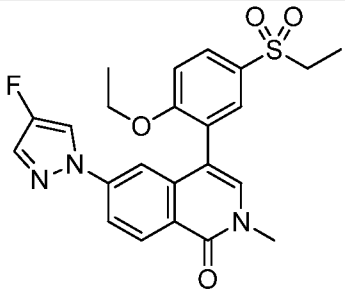
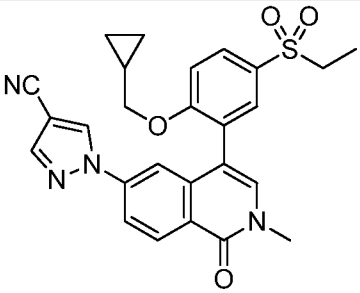
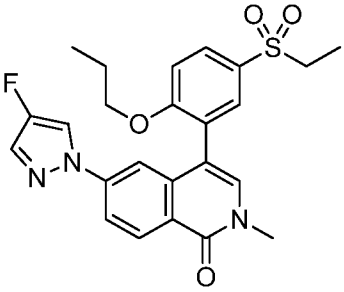
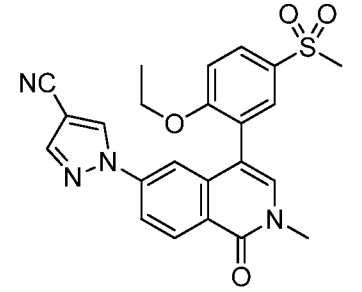
	
	
	
	
	

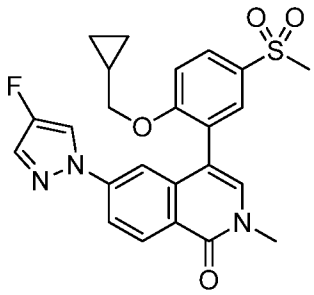
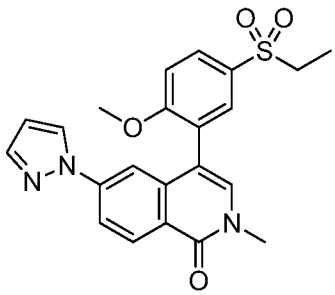
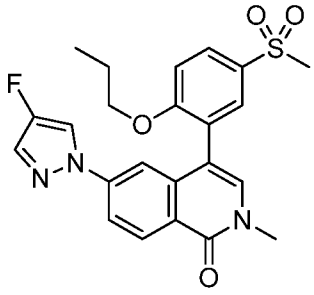
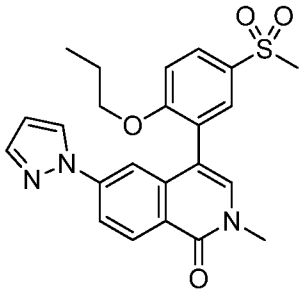
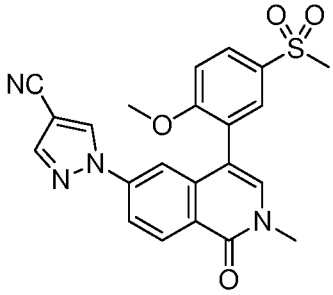
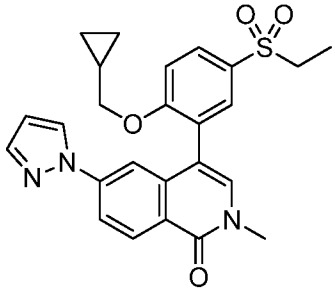
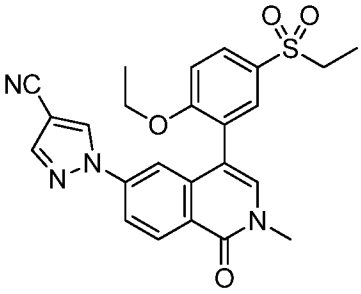
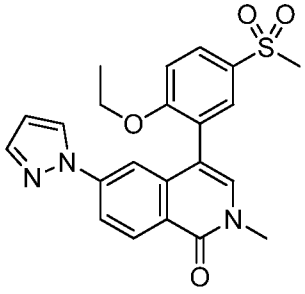
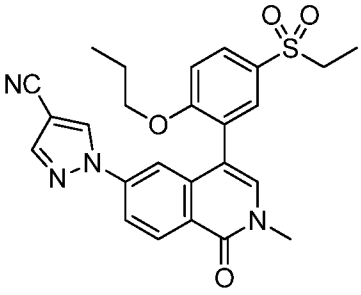
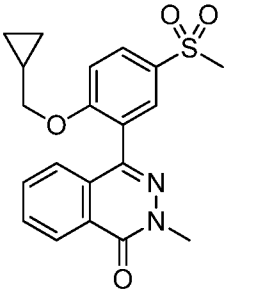
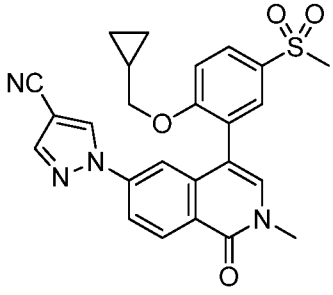
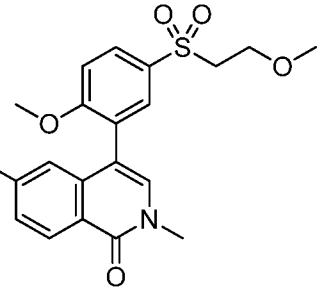
O
O
S
F
F
O
F
N
O

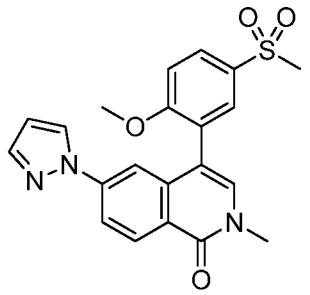
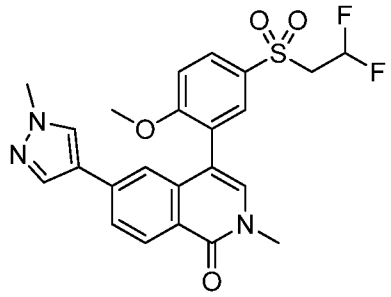
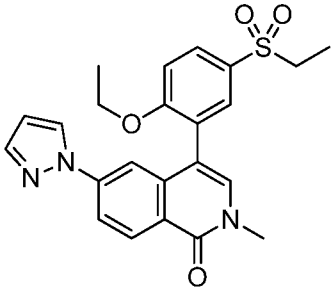
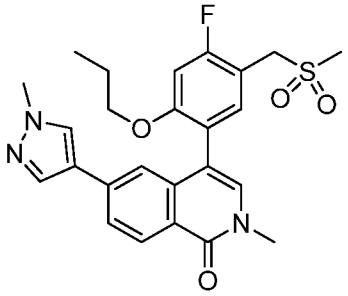
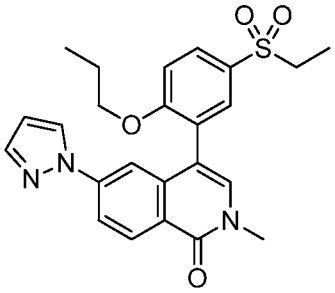
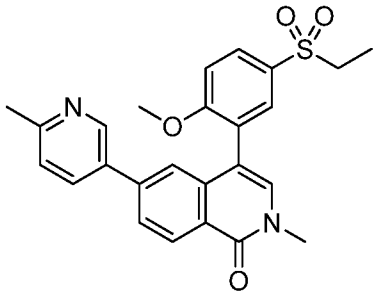
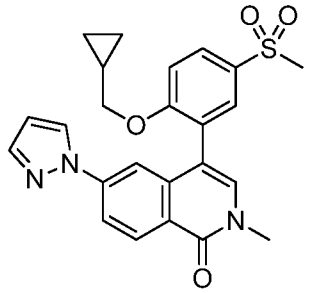
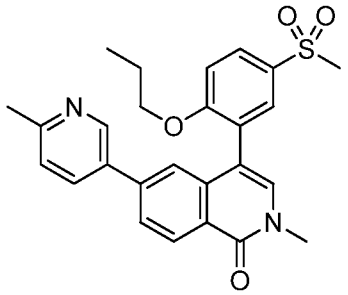
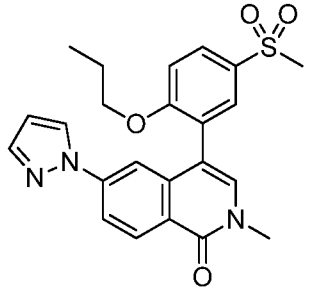
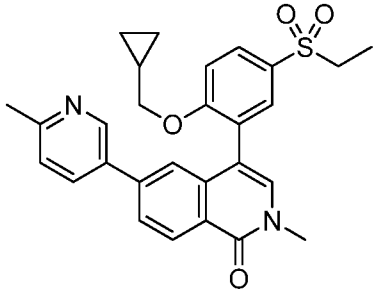
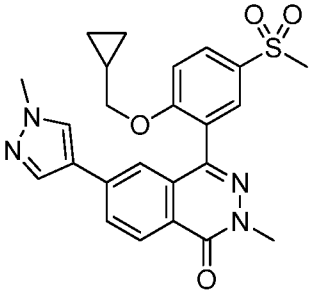
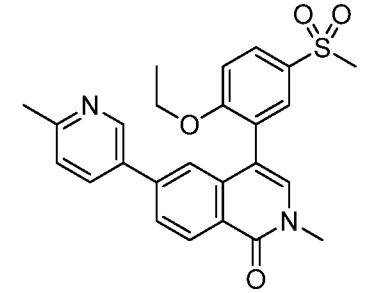
	
	
	
	
	

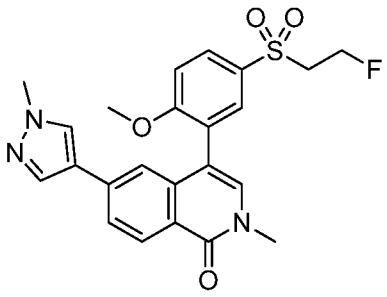
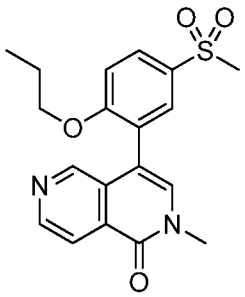
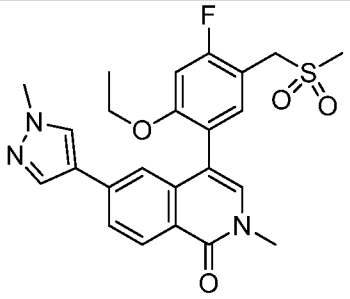
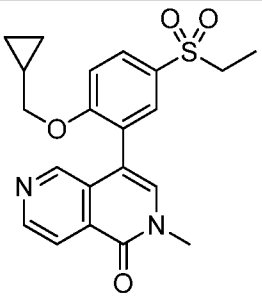
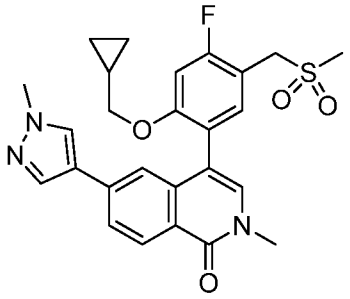
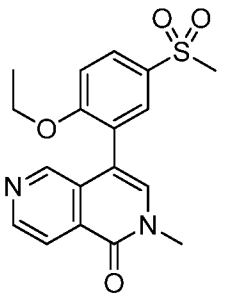
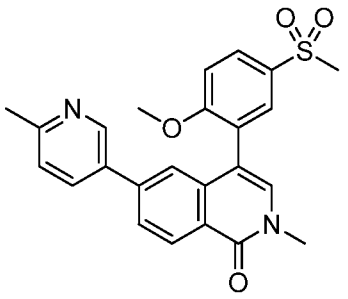
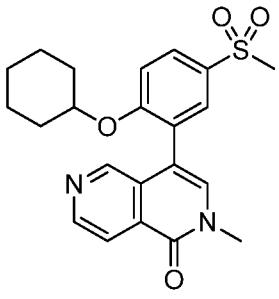
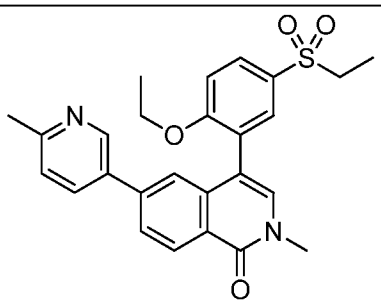
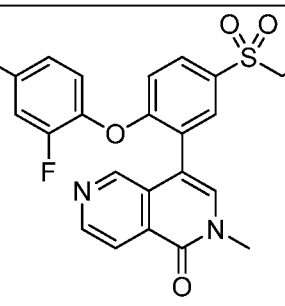
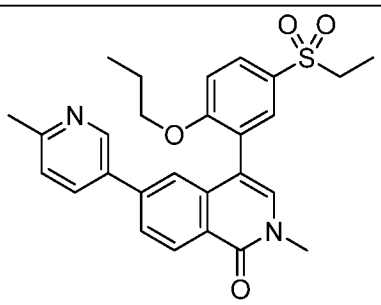
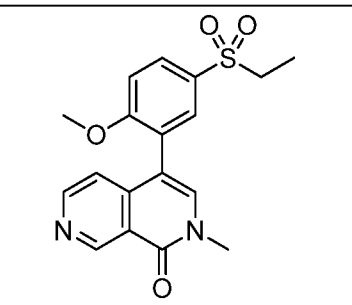
F
F
O
S
O
O
F
N
O
NHSO2Me
NHSO2Et
N
H

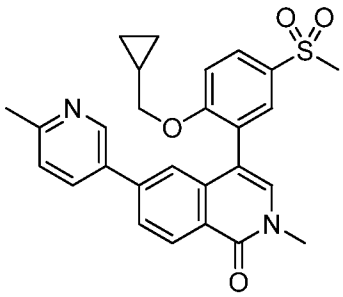
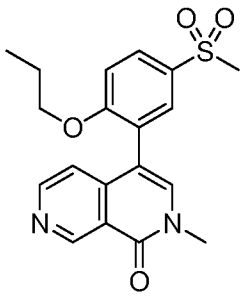
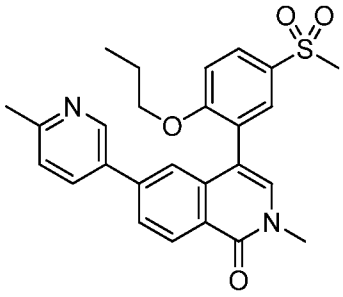
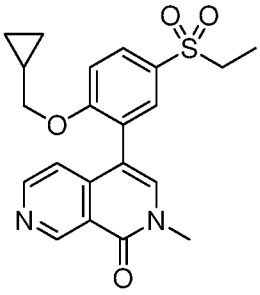
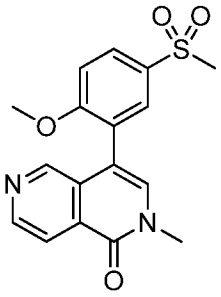
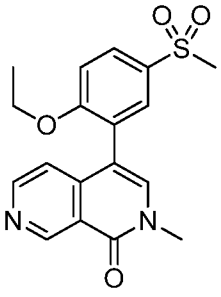
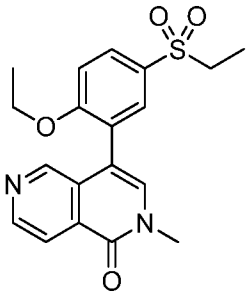
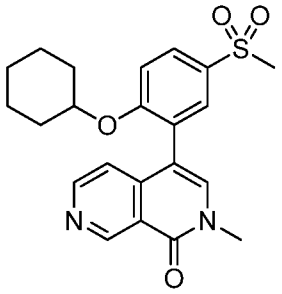
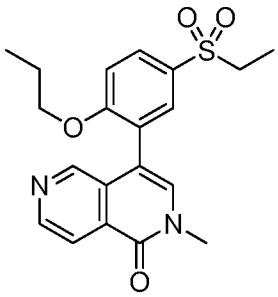
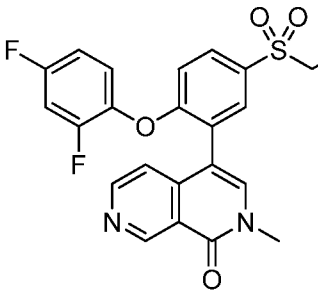
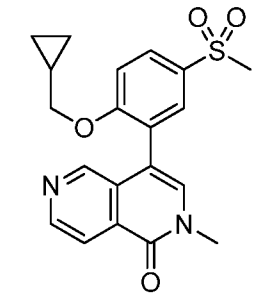
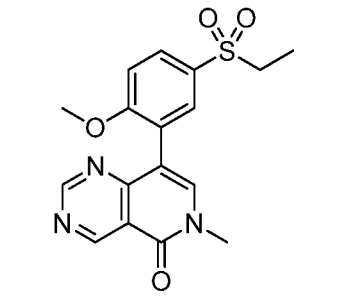
	
	
	
	
	
	

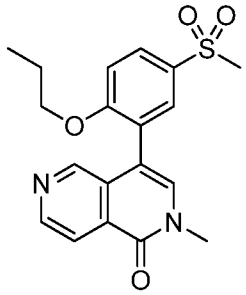
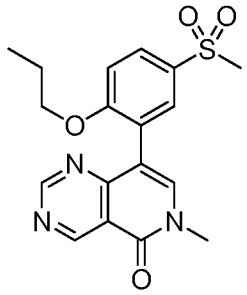
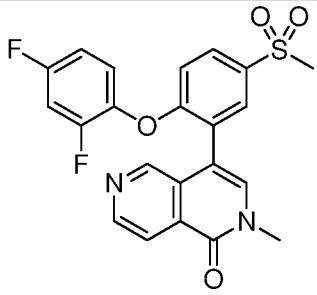
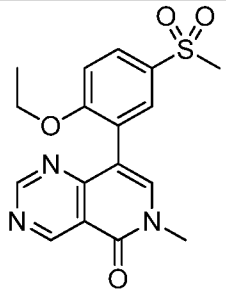
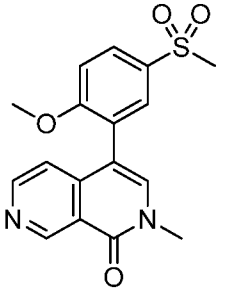
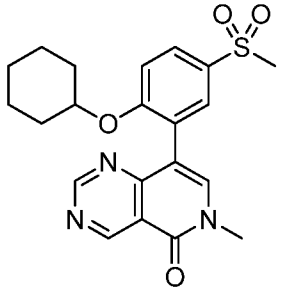
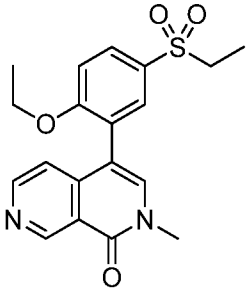
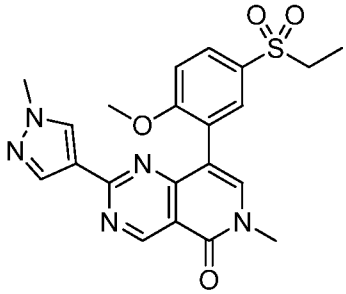
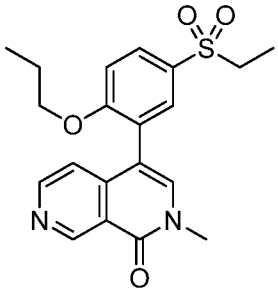
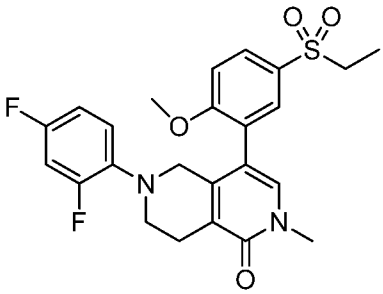
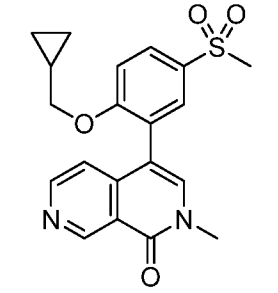
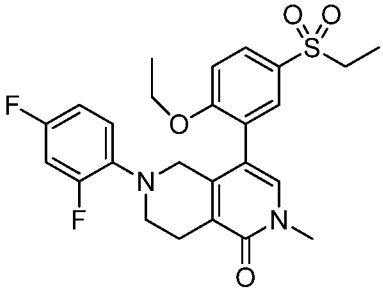
	
	
	
	
	
	

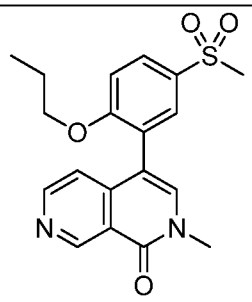
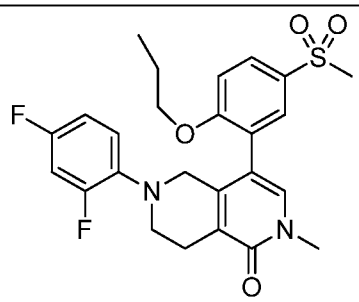
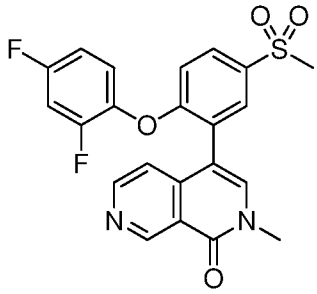
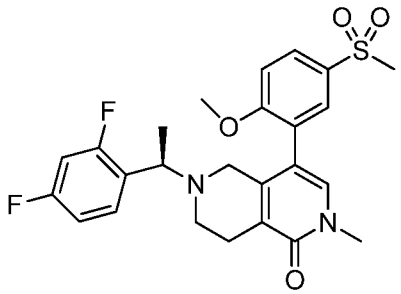
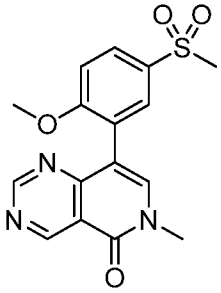
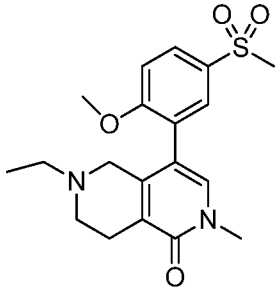
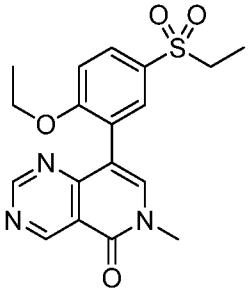
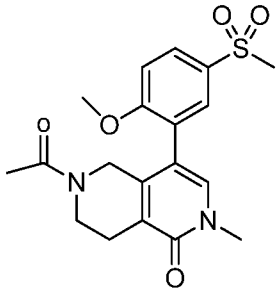
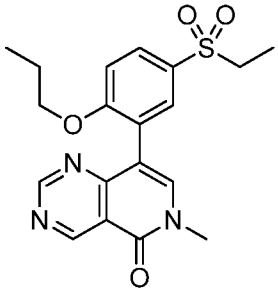
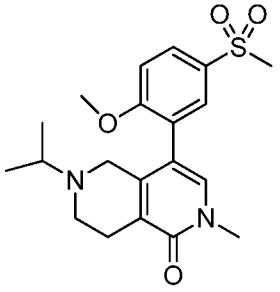
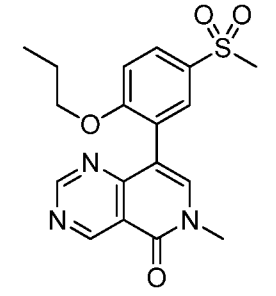
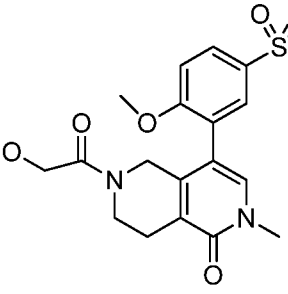
	
	
	
	
	
	

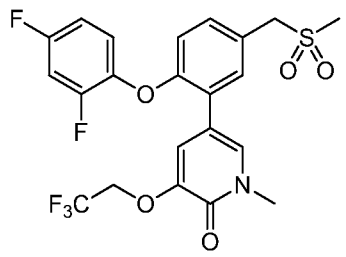
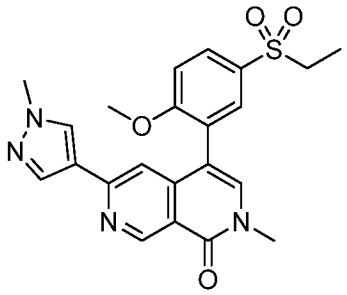
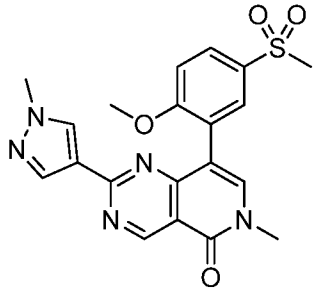
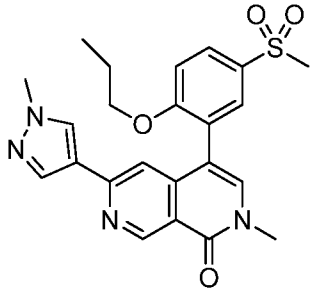
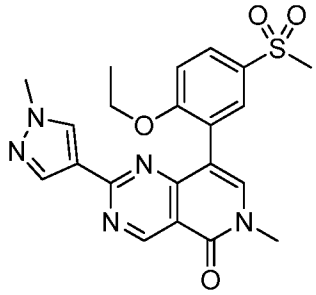
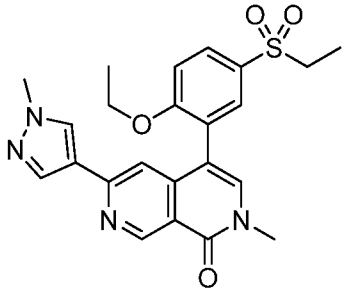
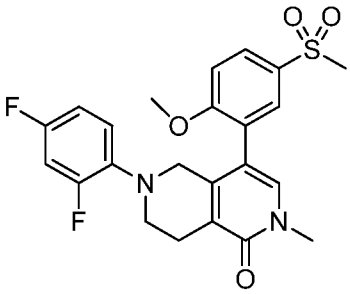
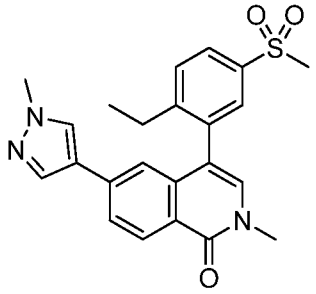
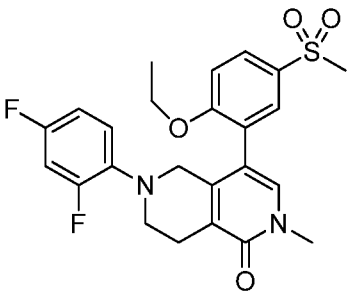
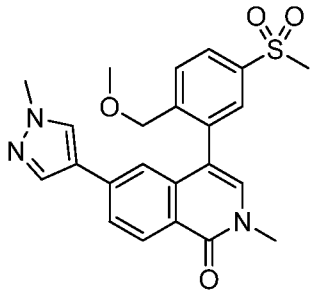
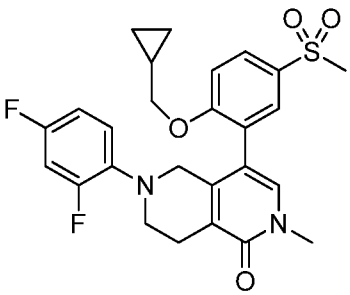
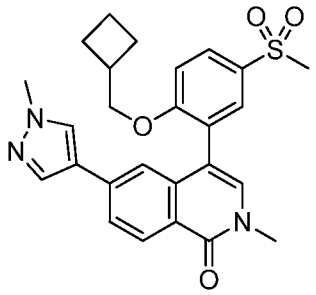
	
	
	
	
	
	

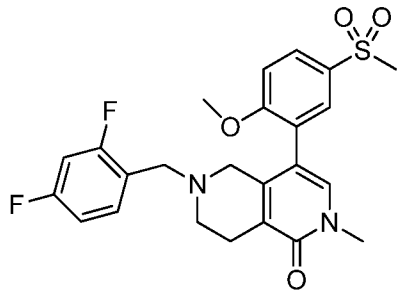
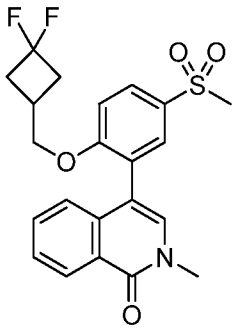
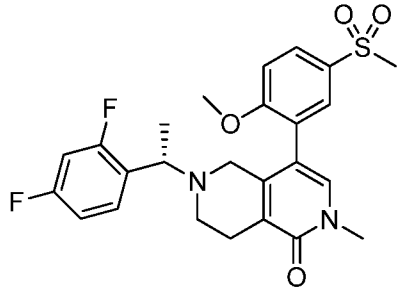
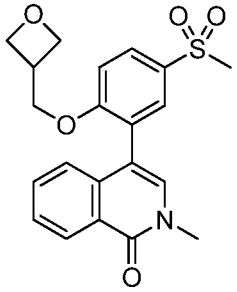
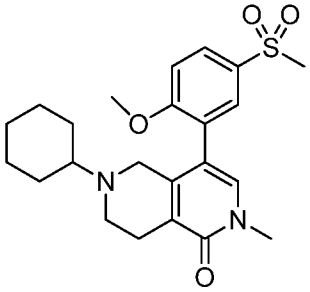
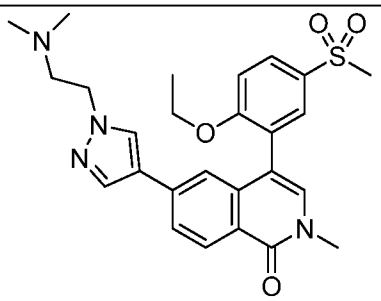
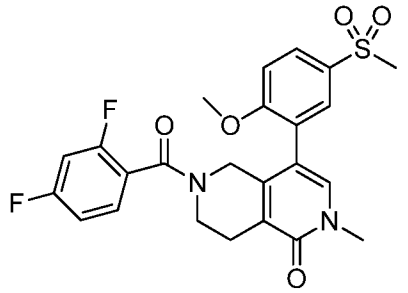
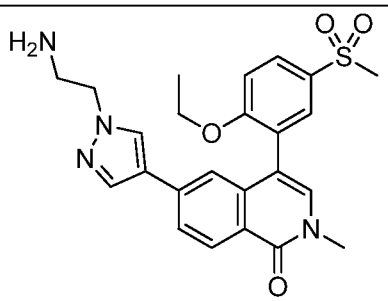
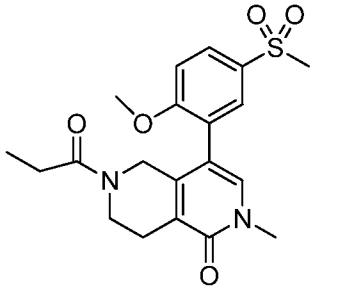
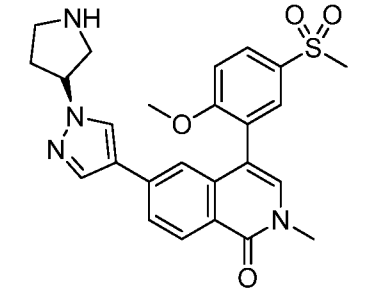
	
	
	
	
	
	

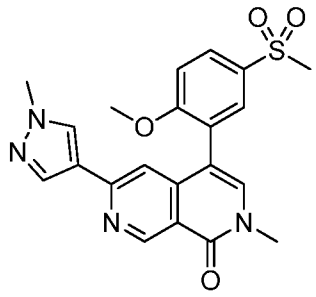
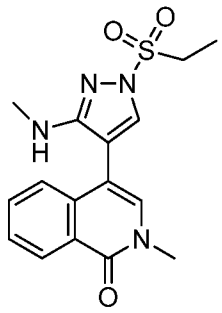
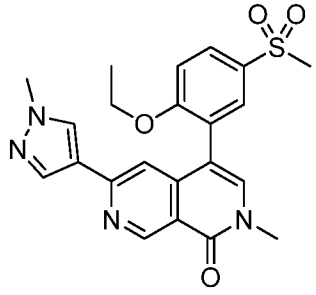
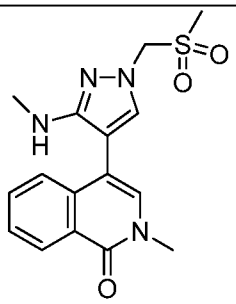
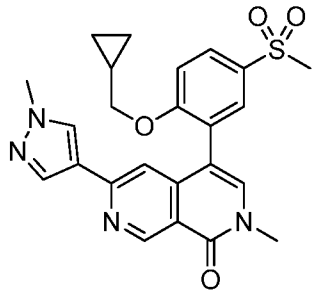
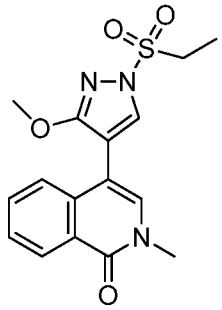
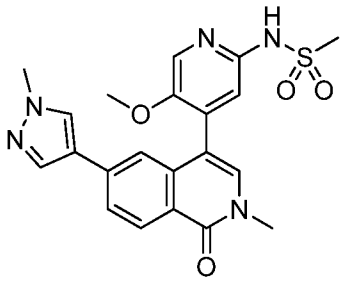
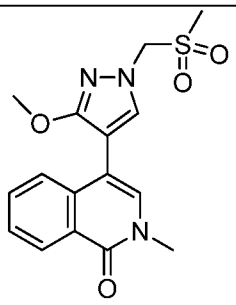
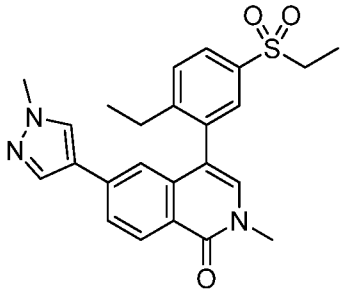
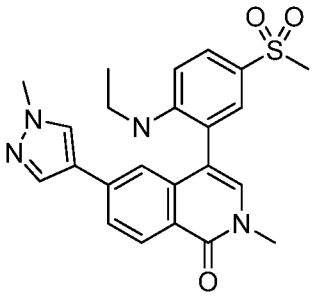
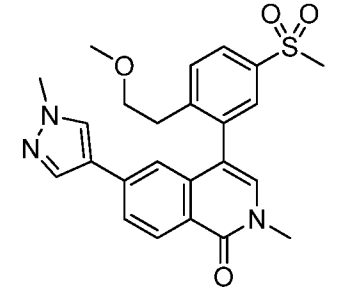
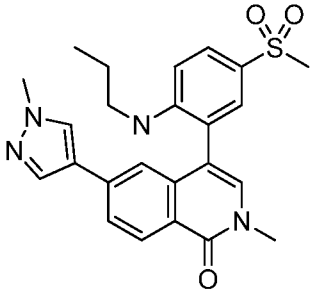
	
	
	
	
	
	

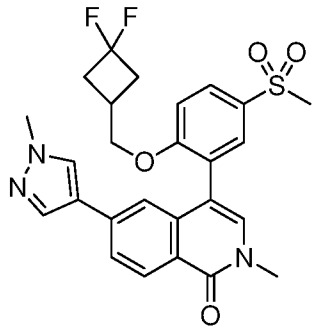
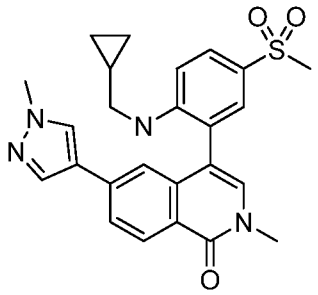
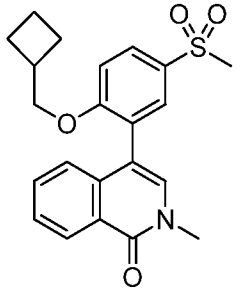
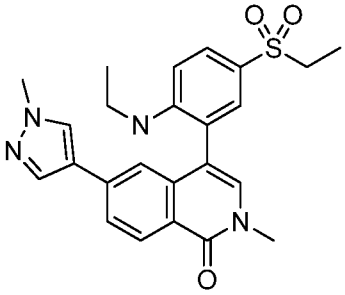
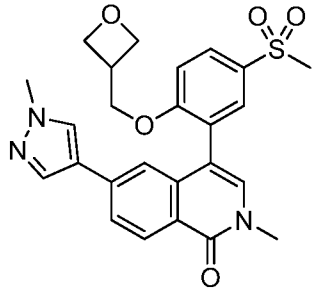
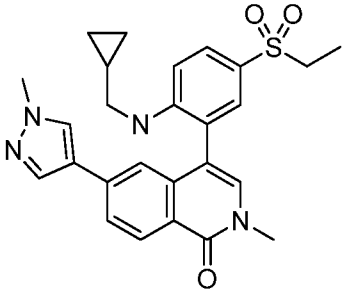
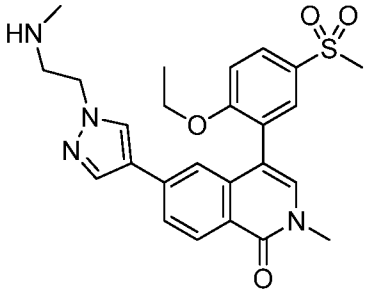
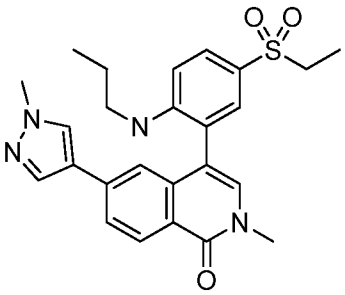
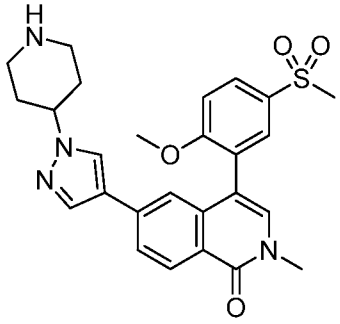
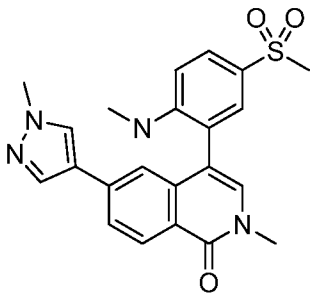
	
	
	
	
	
	

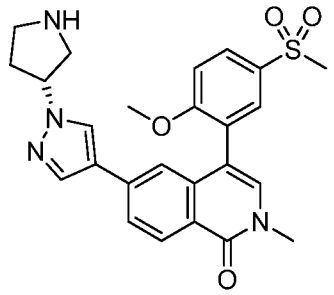
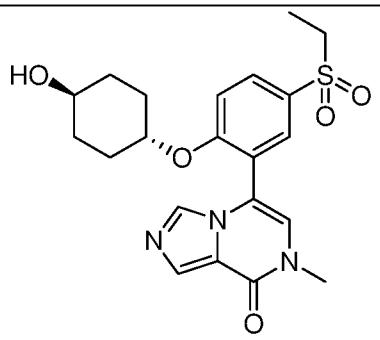
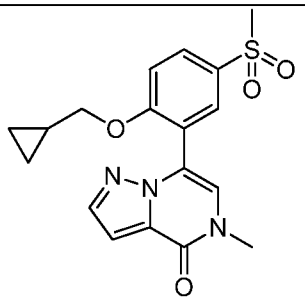
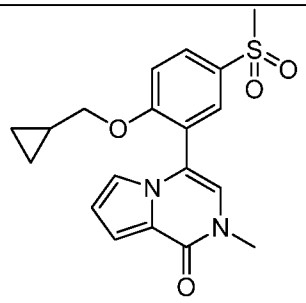
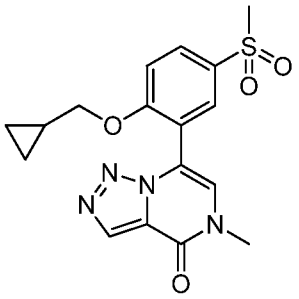
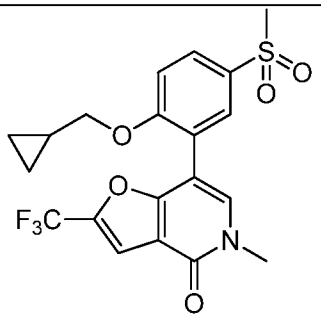
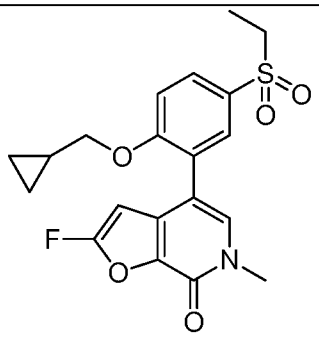
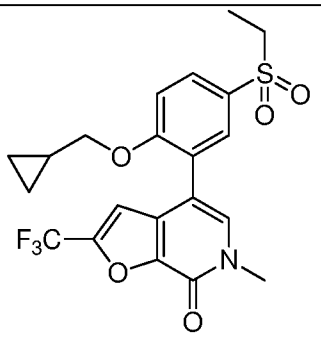
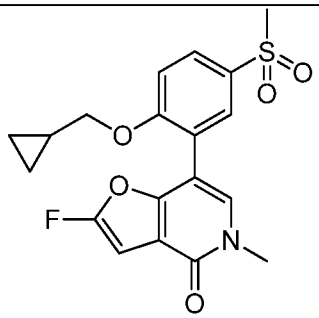
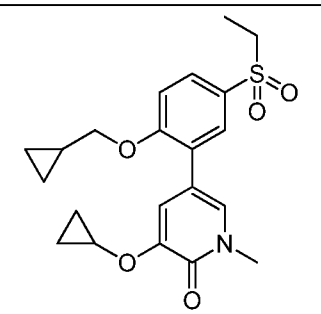
	
	
	
	
	

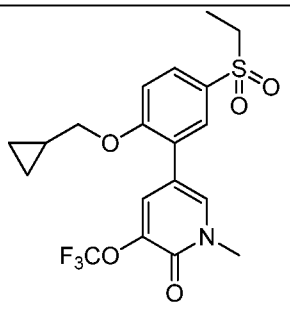
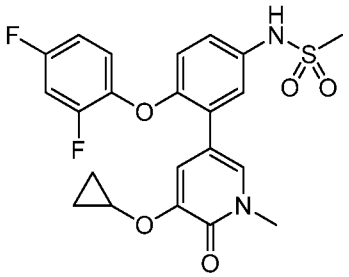
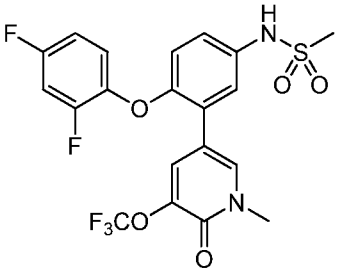
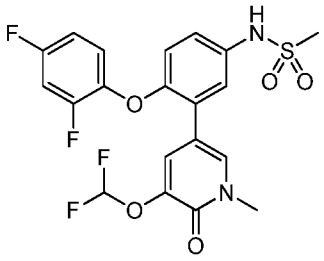
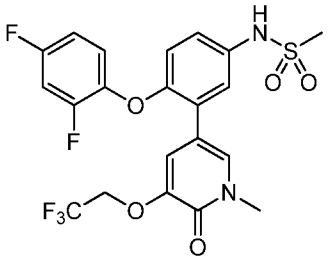
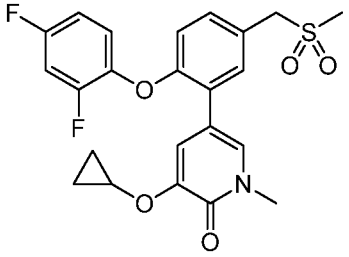
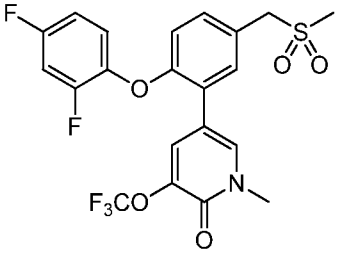
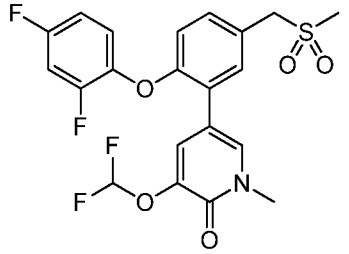
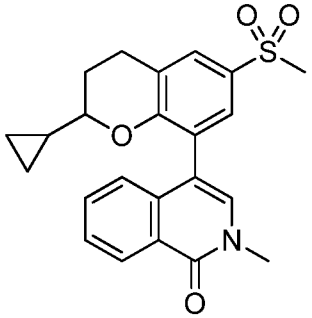
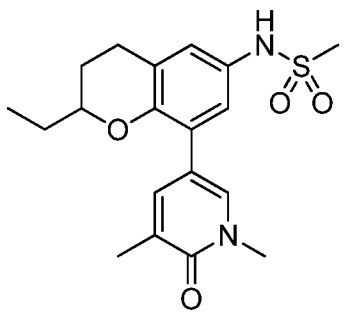
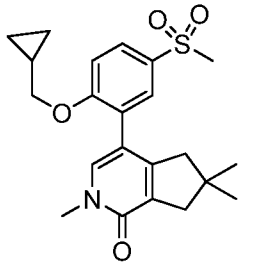
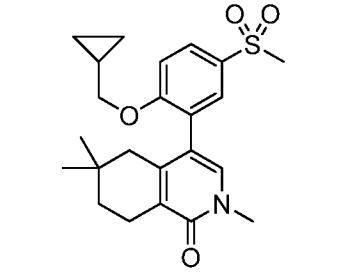
O
O
S
F
F
N
O
O
O
S
F
F
N
O
O
O
S
N
O
O
O
S
N
N
O
O
O
S
F
O
N
O
O
O
S
H2N
N
N
O
O
O
S
O
N
O
O
O
S
NH
N
N
O
O
O
S

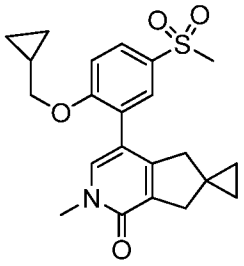
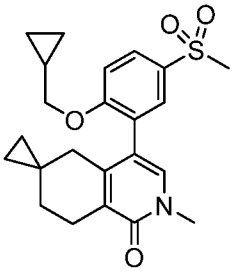
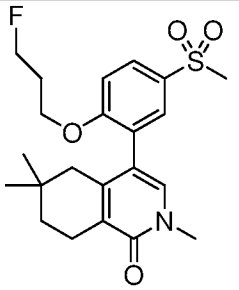
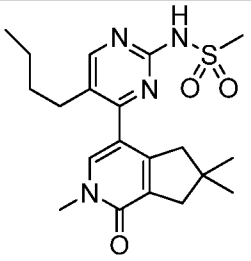
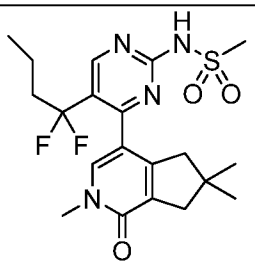
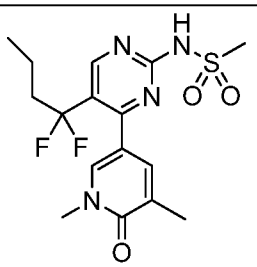
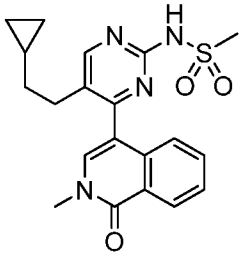
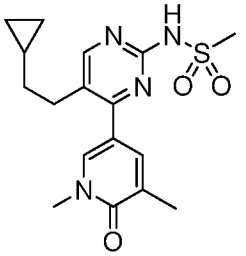
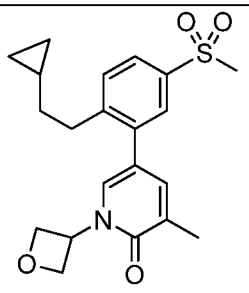
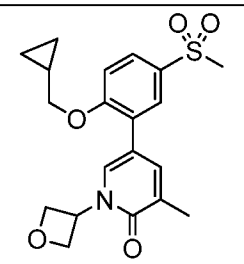
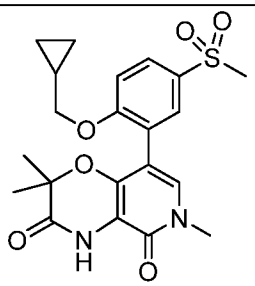
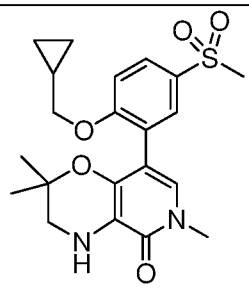
	
	
	
	
	
	

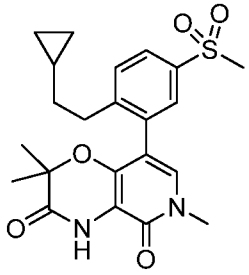
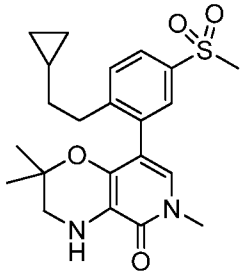
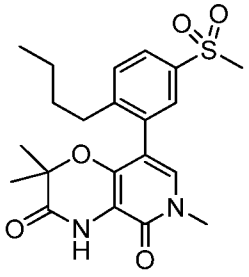
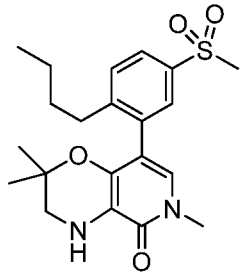
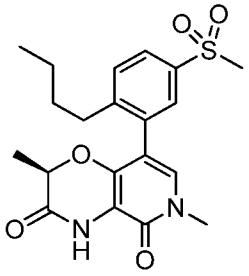
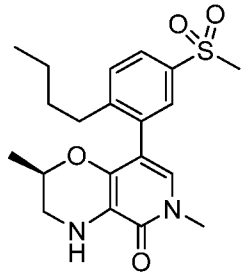
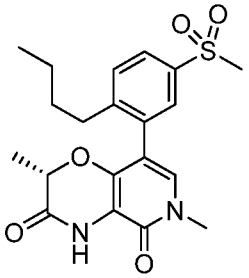
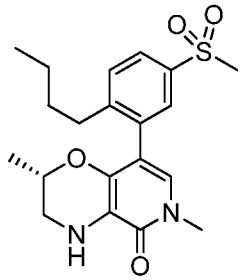
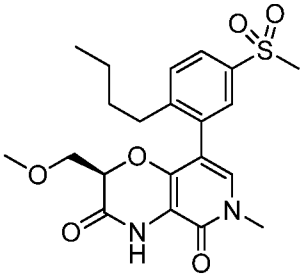
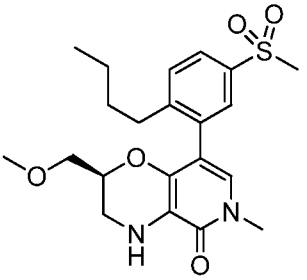
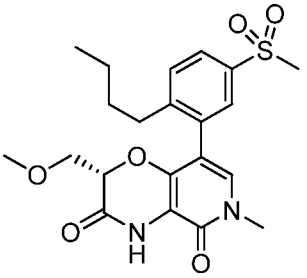
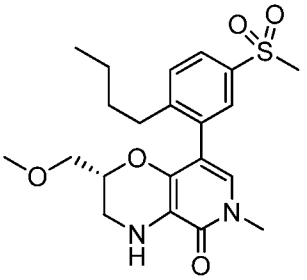
	
	
	
	
	

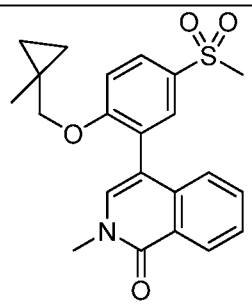
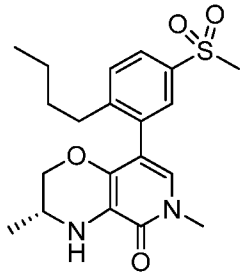
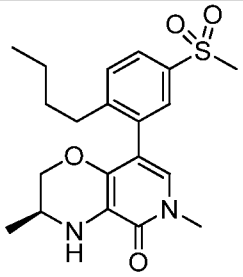
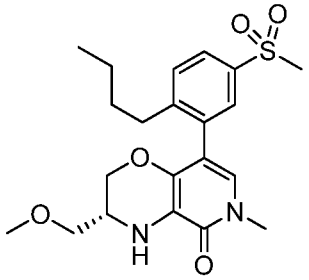
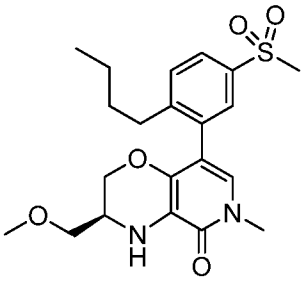
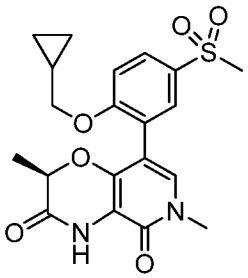
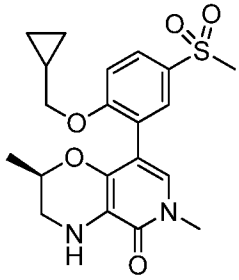
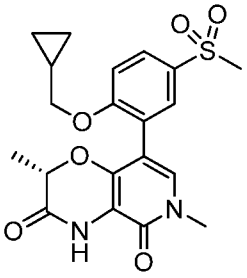
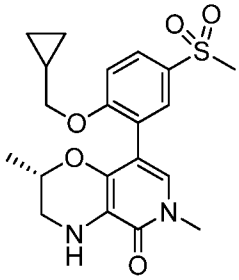
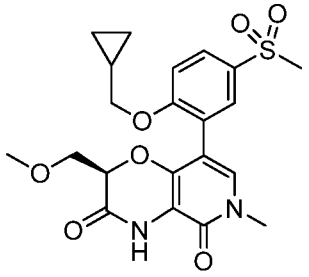
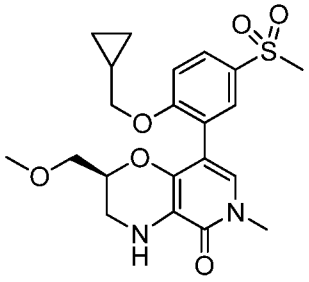
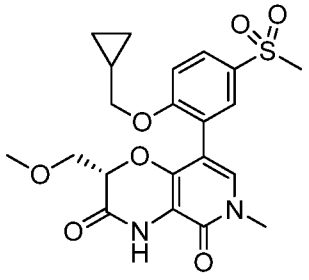
F F
O S O
N
N
O
N
O

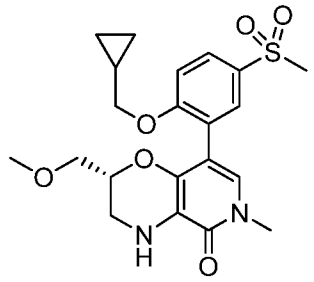
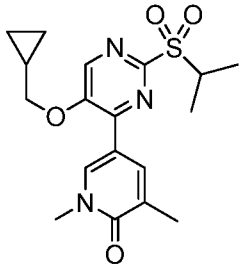
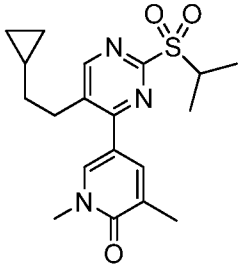
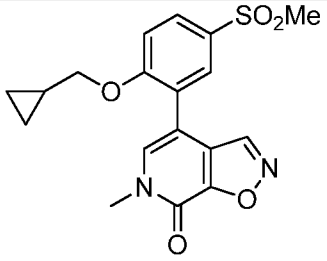
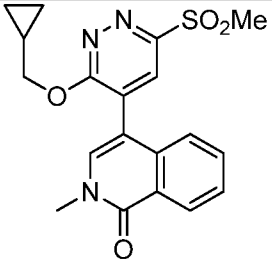
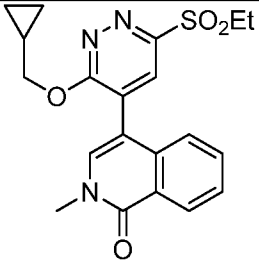
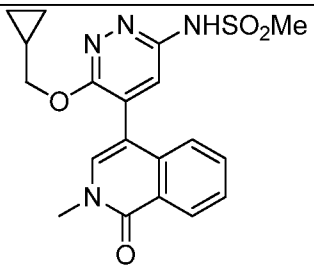
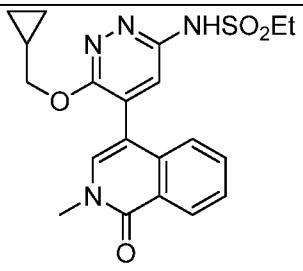
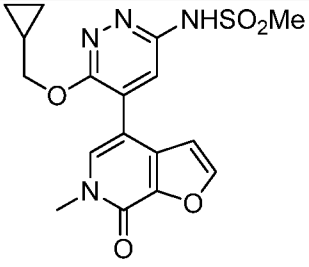
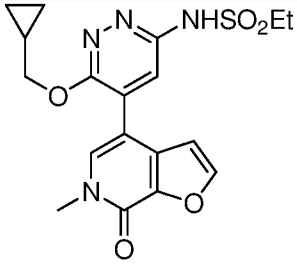
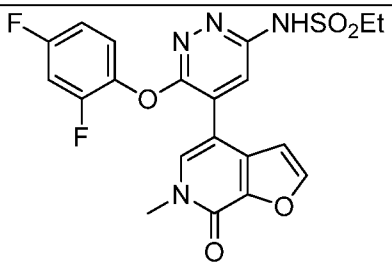
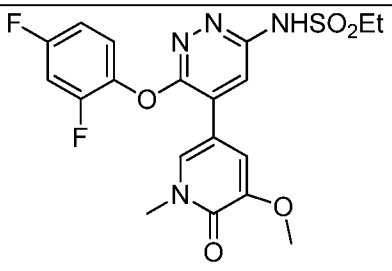
	
	
	
	
	

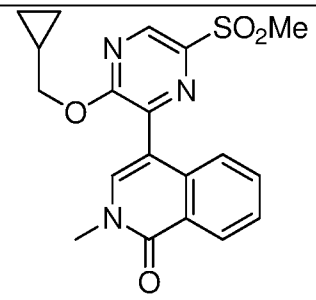
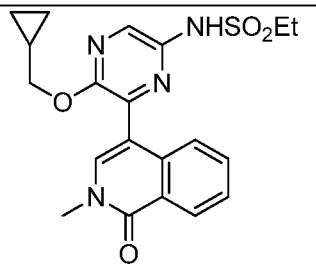
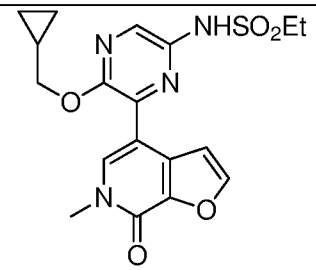
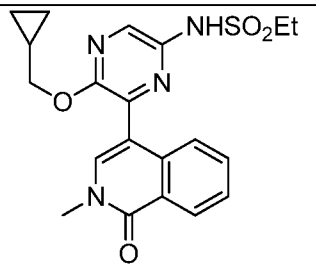
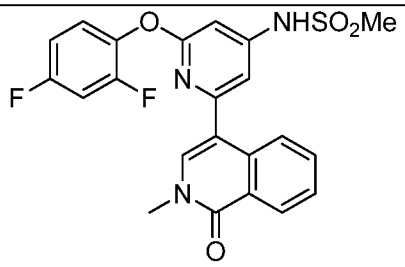
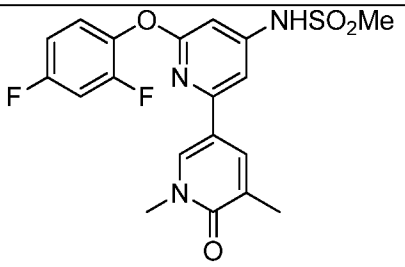
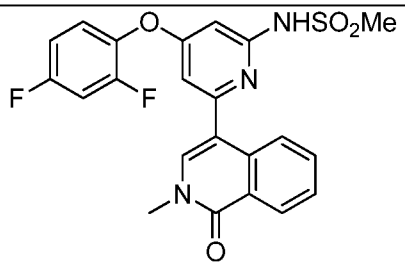
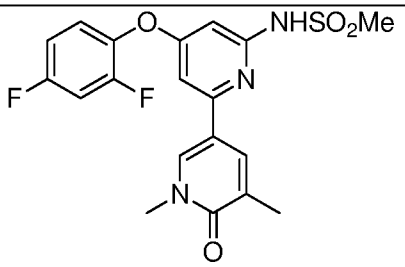
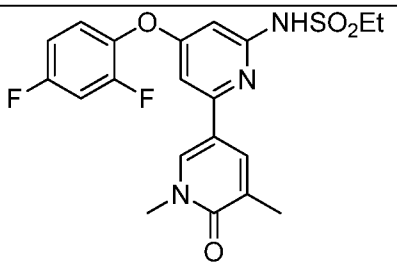
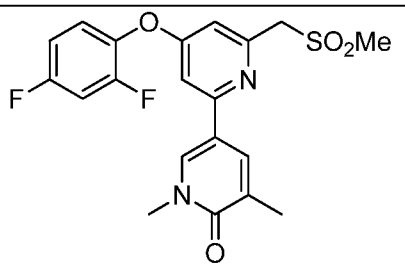
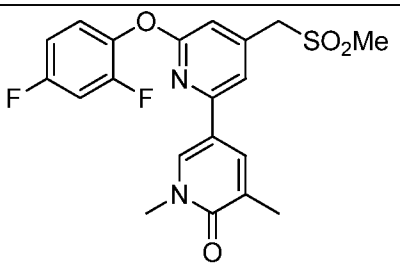
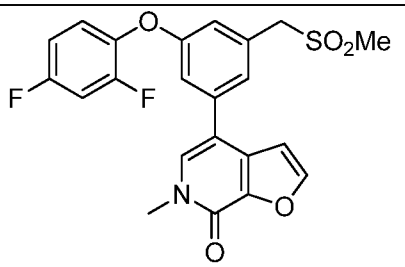
	
	
	
	
	
	

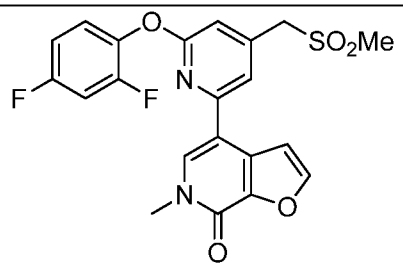
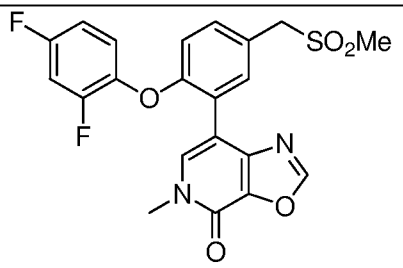
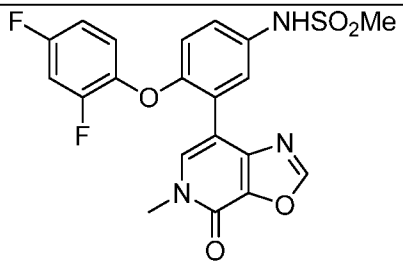
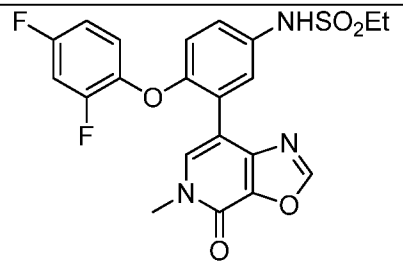
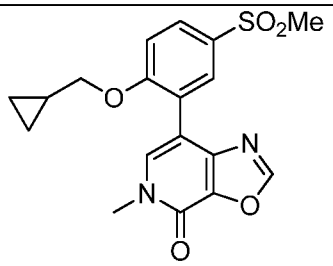
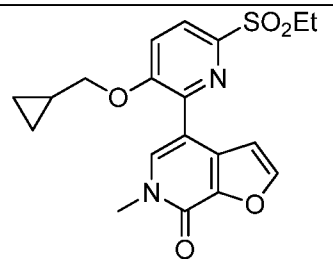
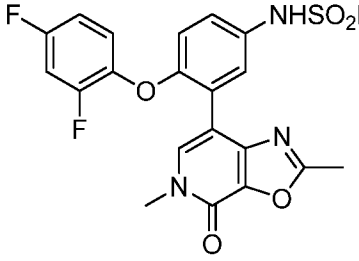
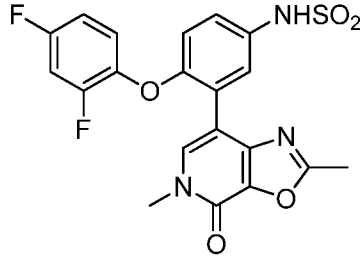
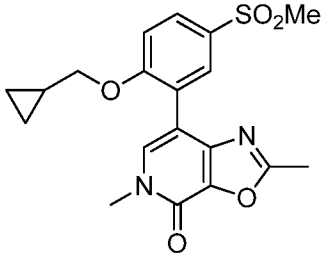
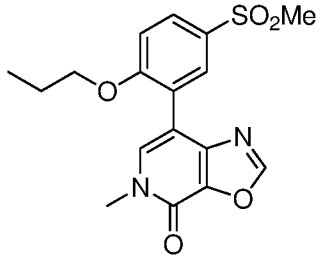
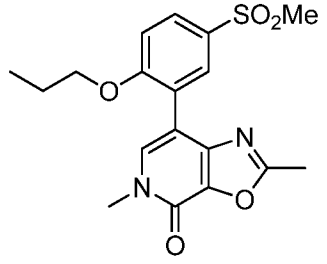
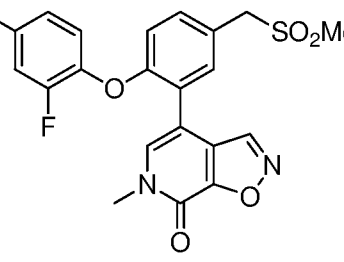
	
	
	
	
	
	

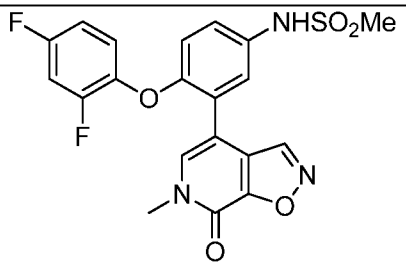
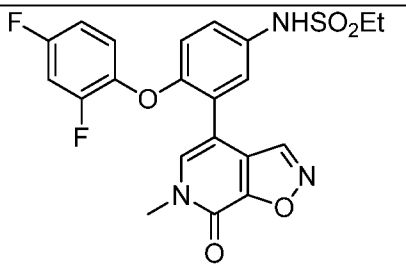
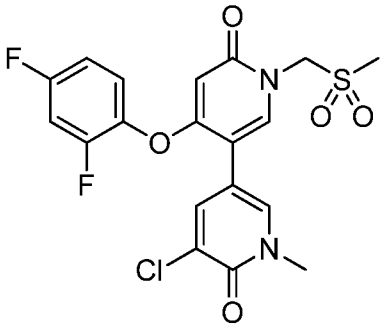
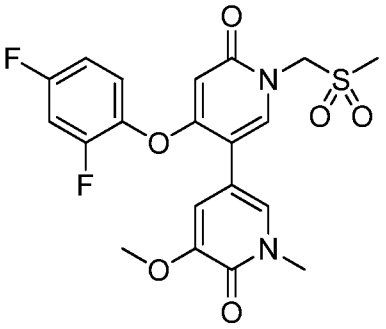
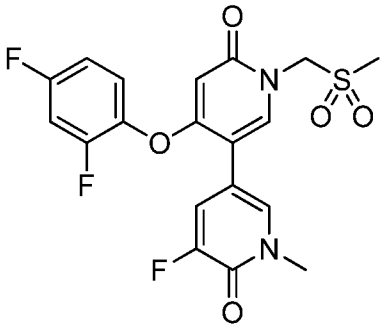
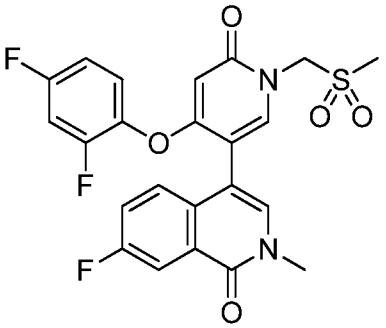
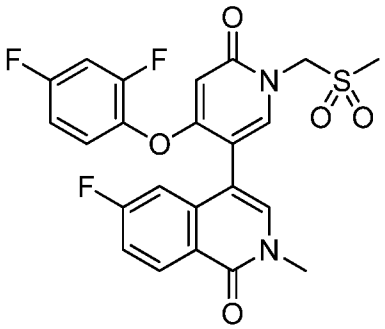
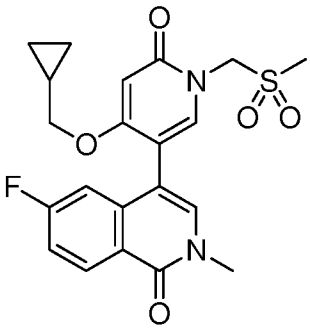
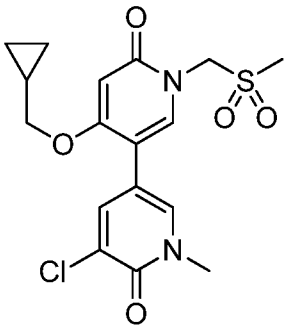
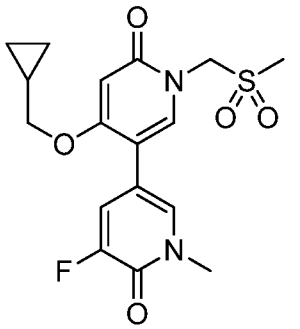
	
	
	
	
	
	

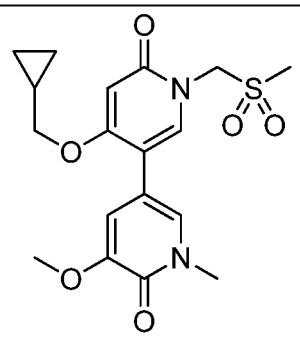
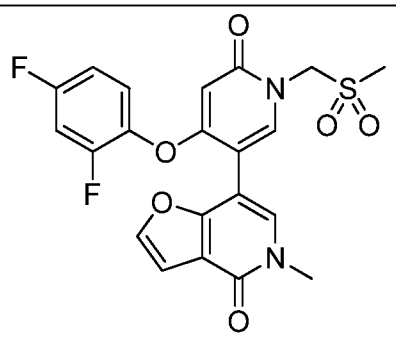
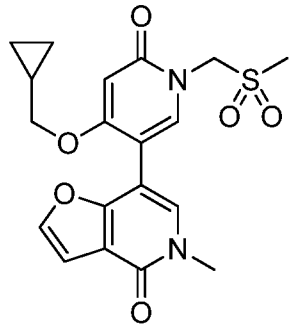
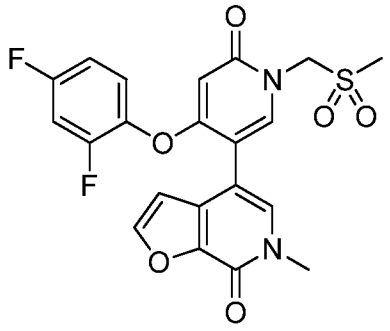
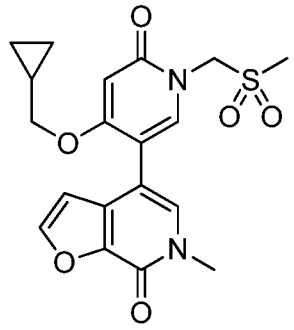
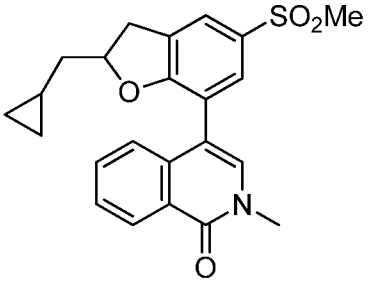
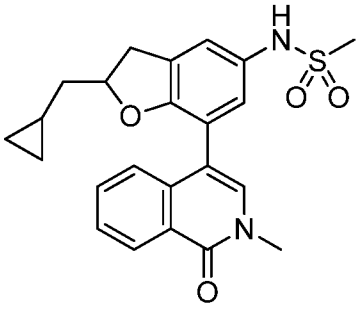
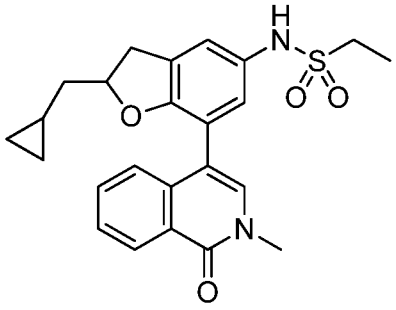
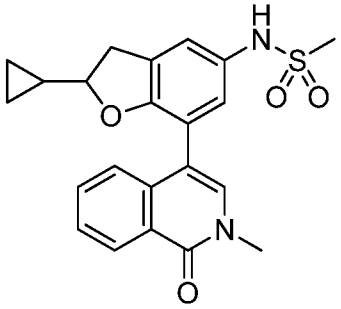
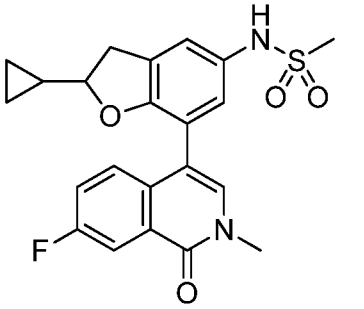
	
	
	
	
	
	

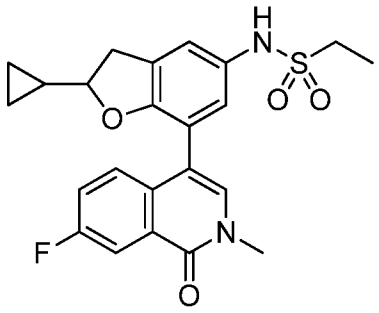
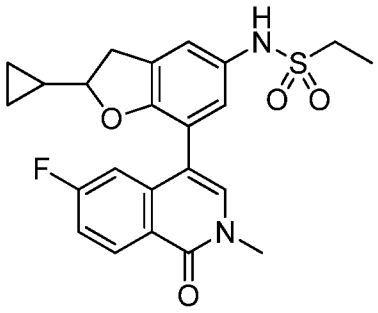
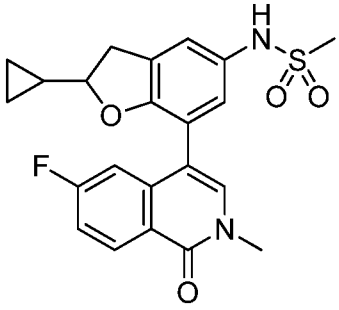
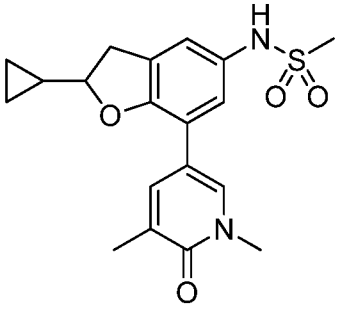
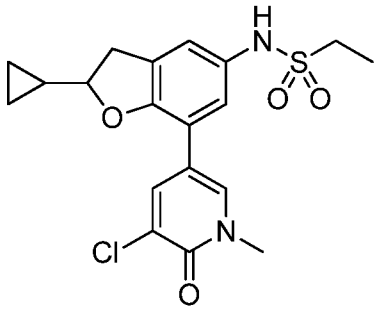
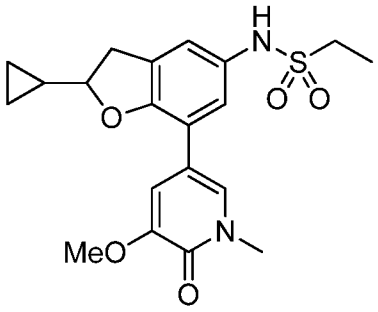
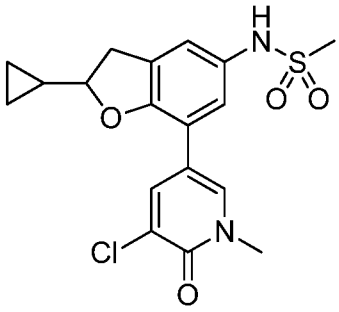
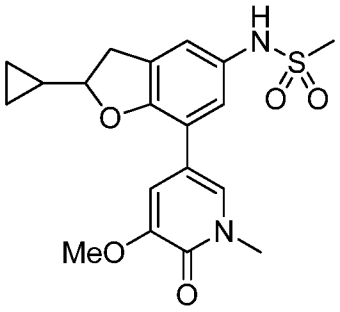
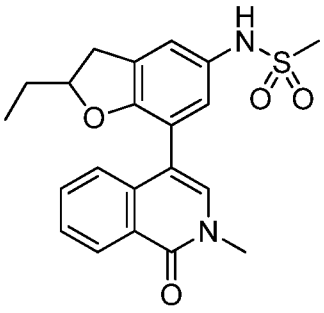
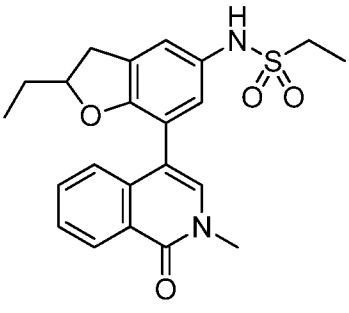
	
	
	
	
	
	

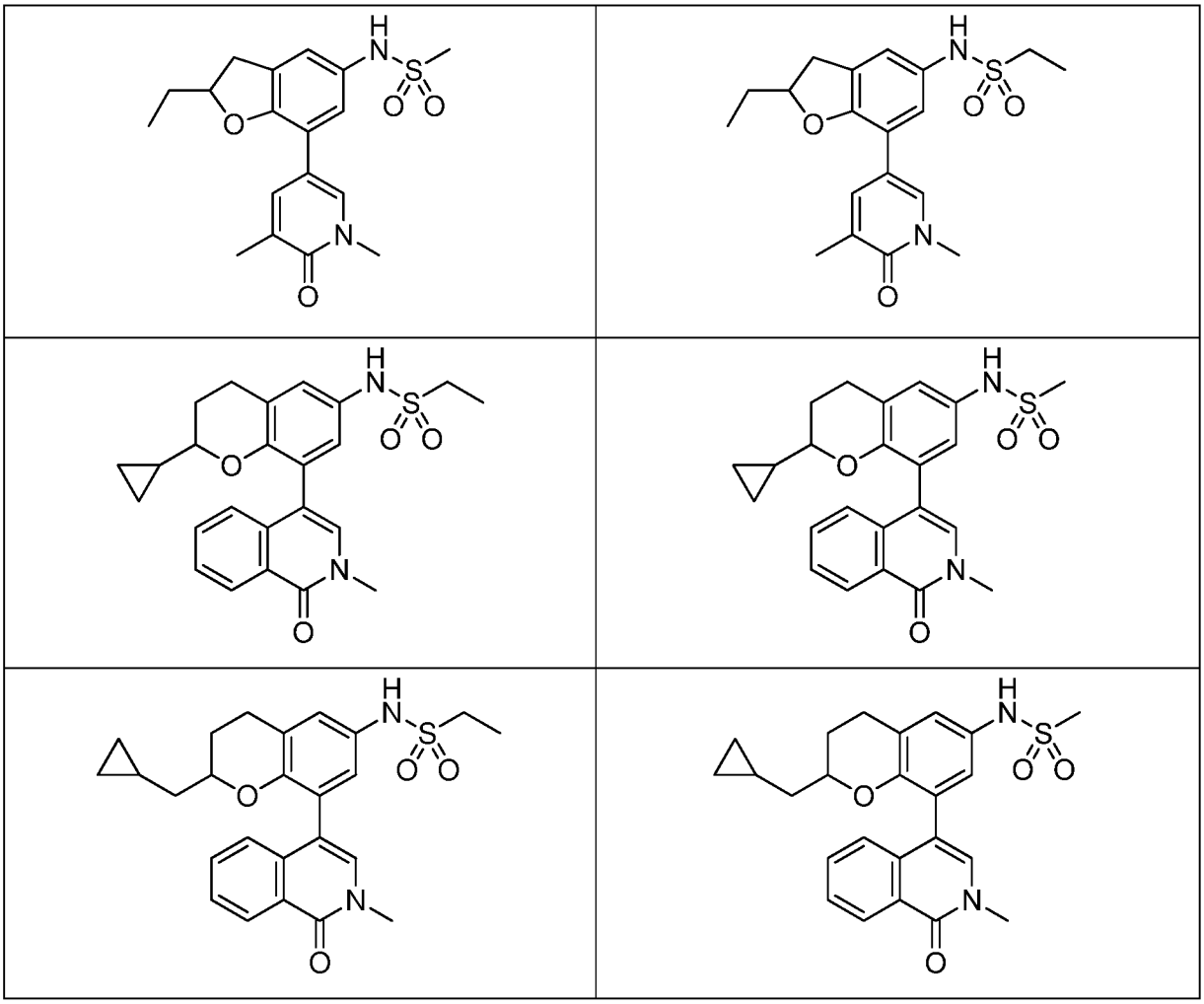
	
	
	
	
	
	

SO2Me



Получение замещенных гетероциклических соединений

Соединения, используемые в реакциях, описанных в настоящем документе, получали в соответствии с методиками органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, исходя из коммерчески доступных химических реагентов и/или соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химические реагенты" получали из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, включая Sigma Chemical и Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc.

(New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

Способы, известные любому специалисту в данной области, определяются с помощью различных справочников и баз данных. Подходящие справочники и научные труды, в которых подробно излагается синтез реагентов, используемый для получения соединений, описанных здесь, или приводятся ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и научные труды, в которых подробно излагается синтез реагентов, используемый для получения соединений, описанных здесь, или приводятся ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты могут быть также определены с помощью индексов известных химических веществ, разработанных Реестром химических соединений Американского химического общества, которые доступны в большинстве публичных и университетских библиотек, а также с помощью интерактивных баз данных (the American Chemical Society, Washington, D.C., можно связаться для получения более подробной информации). Химические вещества, которые известны, но не являются

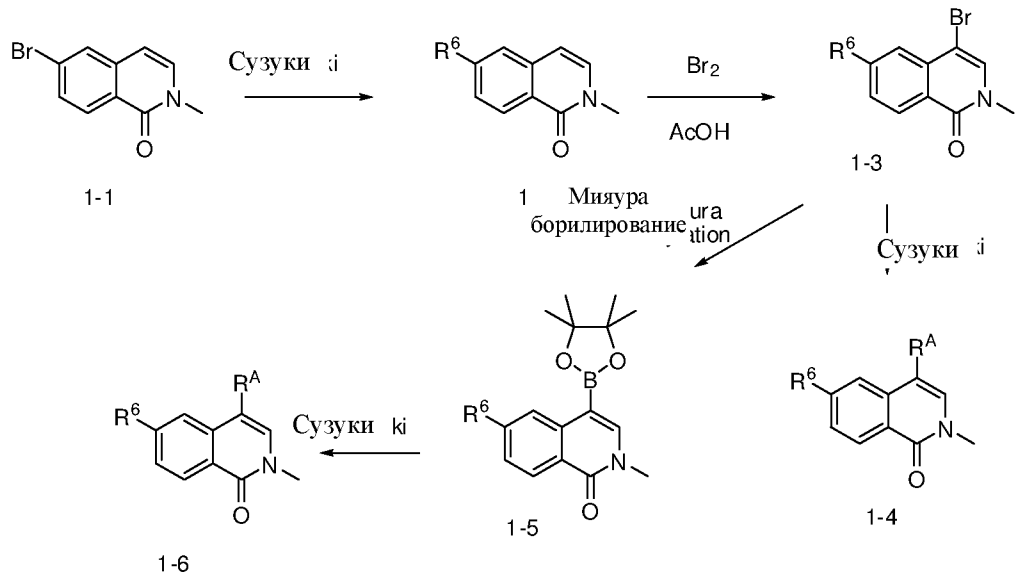
коммерчески доступными в каталогах, могут быть получены от компаний, занимающихся химическим синтезом, поскольку многие фирмы-поставщики стандартных химикатов (например, те, которые перечислены выше) предлагают услуги синтеза под заказ. Ссылка для получения и отбора фармацевтических солей замещенных гетероциклических соединений, описанных здесь, представляет собой P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Общие способы синтеза замещенных гетероциклических производных представлены, но не ограничиваются ими, в следующих ссылках: WO 2009/158396; WO 2005/63768; WO 2006/112666; Briet et. al., Tetrahedron (2002), 58(29), 5761-5766; WO 2008/77550; WO 2008/77551; WO 2008/77556; WO 2007/12421; WO 2007/12422; US 2007/99911; WO 2008/77550; Havera et al., J. Med. Chem. (1999), 42, 3860-3873; WO 2004/29051; и US 2009/0054434. Дополнительные примеры синтеза замещенных гетероциклических производных представлены в следующих ссылках: WO 2012/171337; WO 2011/044157; WO 2009/097567; WO 2005/030791; EP 203216; Becknell et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(23), 7076-7080; Svechkarev et al., Visnik Kharkivs'kogo Natsional'nogo Universitetu im. V. N. Karazina (2007), 770, 201-207; Coskun et al., Synthetic Communications (2005), 35(18), 2435-2443; Alvarez et al., Science of Synthesis (2005), 15, 839-906; Kihara et al., Heterocycles (2000), 53(2), 359-372; Couture et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1999), (7), 789-794; Kihara et al., Heterocycles (1998), 48(12), 2473-2476; Couture et al., Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; Couturre et al., Tetrahedron Letters (1996), 37(21), 3697-3700; Natsugari et al., Journal of Medicinal Chemistry (1995), 38(16), 3106-20; Moehrle et al., Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany) (1988), 321(10), 759-64; Gore et al., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1988), (3), 481-3; Narasimhan et al., Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1987), (3), 191-2; Henry et al., Journal of Organic Chemistry (1975), 40(12), 1760-6; Berti, Gazzetta Chimica Italiana (1960), 90, 559-72; Berti et al., Annali di Chimica (Rome, Italy) (1959), 49, 2110-23; Berti et al., Annali di Chimica (Rome, Italy) (1959), 49, 1253-68; WO 2012/000595; Couture et al., Tetrahedron (1996), 52(12), 4433-48; WO 2010/069504; WO 2010/069504; WO 2006/030032; WO 2005/095384; US 2005/0222159; WO 2013/064984; Mishra et al., European Journal of Organic Chemistry (2013), 2013(4), 693-700; Vachhani et al., Tetrahedron (2013), 69(1), 359-365; Xie et al., European Journal of Medicinal Chemistry (2010), 45(1), 210-218; Mukaiyama et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry (2007), 15(2), 868-885; JP 2005/089352; Wang et al., Molecules (2004), 9(7), 574-582; WO 2000/023487; US 2006/0287341; CN 103183675; Hares et al., Egyptian Journal of

Pharmaceutical Sciences (1991), 32(1-2), 303-14; DE 2356005 ; DE 2133898 ; DE 2133998; US 3816422; DE 2011970; and Staehle et al., Justus Liebigs Annalen der Chemie (1973), (8), 1275-81.

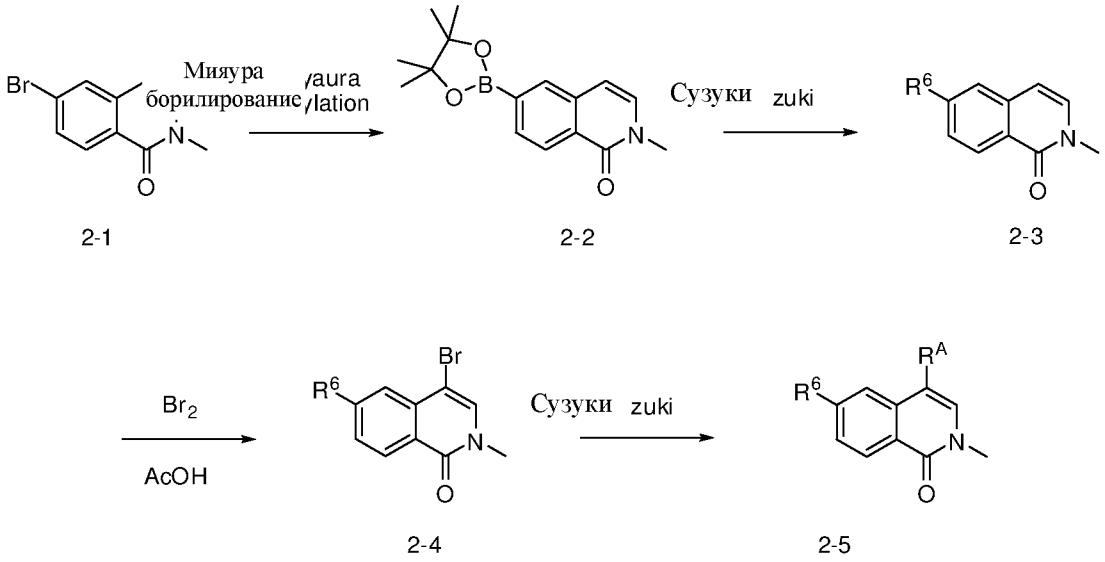
В некоторых вариантах осуществления замещенные гетероциклические соединения, описанные в данном документе, получены с помощью общих путей синтеза, описанных ниже на Схемах 1-6. Эти схемы приведены в качестве примера для специалиста в данной области и не являются ограничивающими. Дополнительные способы синтеза замещенных гетероциклических соединений, описанные здесь, легко доступны специалистам в данной области техники.

Схема 1



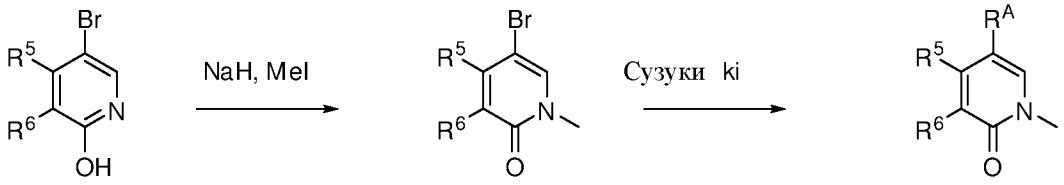
Способ получения соединений формулы (I) приведен на Схеме 1. 6-Бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он (1-1) подвергают катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с получением изохинолинона 1-2. Бромированием в кислых условиях получают соединение 1-3. Далее путем катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с бороновой кислотой или сложным эфиром получают изохинолинон 1-4. В качестве альтернативы, катализируемое палладием кросс-сочетание соединения 1-3 с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом в условиях, описанных Мияура (Ishiyama et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510) дает бороновый сложный эфир 1-5. Далее путем катализируемой палладием реакции кросс-сочетания соединения 1-5 с подходящим галогенидом получают изохинолинон 1-6.

Схема 2



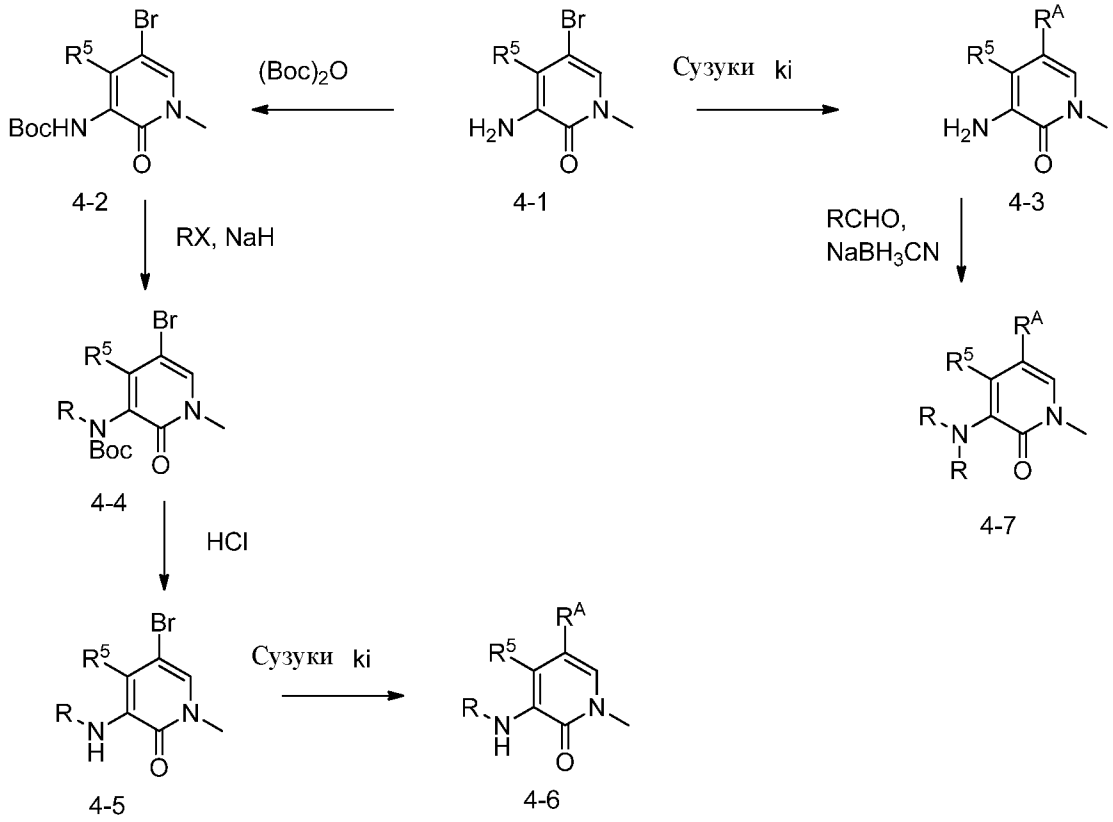
Способ получения соединений Формулы (I) приведен на Схеме 2. 6-Бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он (2-1) подвергают катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом для получения боронового сложного эфира 2-2. Далее путем катализируемой палладием реакции кросс-сочетания соединения 2-2 с подходящим галогенидом получают соединение 2-3. Бромированием в кислых условиях получают соединение 2-4. Далее с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с бороновой кислотой или сложным эфиром получают изохинолинон 2-5.

Схема 3



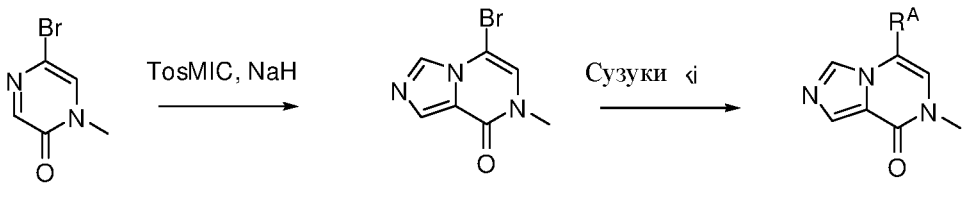
Способ получения соединений Формулы (II) приведен на Схеме 3. Производное 5-бромпиридин-2-ола (3-1) подвергают алкилированию йодистым метилом в основных условиях с получением соответствующего производного 5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она (3-2). Далее с помощью катализируемой палладием реакции кросс-сочетания соединения 3-2 с подходящим галогенидом получают соединение 3-3.

Схема 4



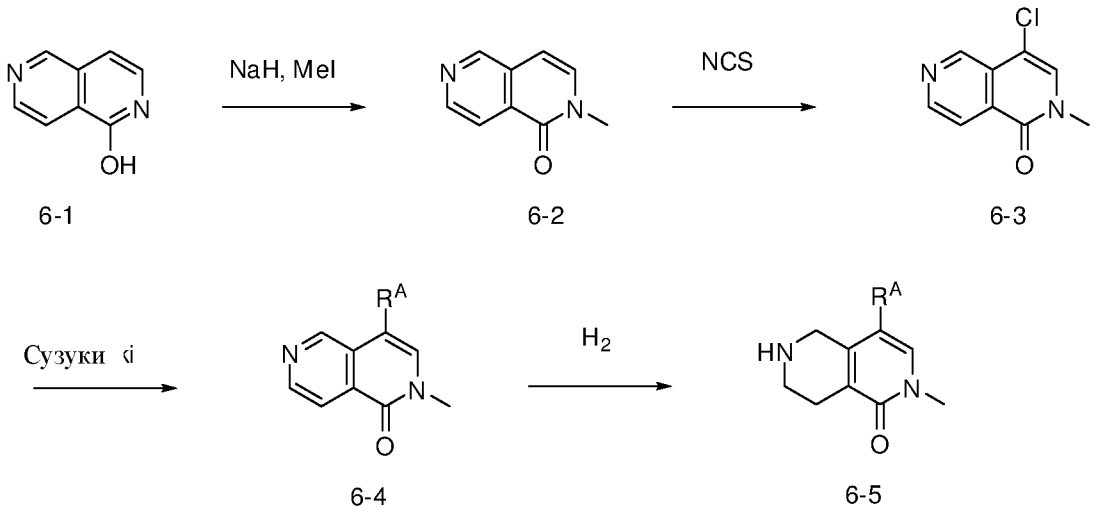
Способ получения соединений Формулы (II) приведен на Схеме 4. Производное 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2(1H)-она 4-1 используется в качестве исходного материала для нескольких путей синтеза. В одном способе соединение 4-1 непосредственно подвергают катализируемой палладием реакции кросс-сочетания с получением пиридона 4-3. Аминогруппу соединения 4-3 подвергают восстановительному аминированию альдегидом и восстановителем, таким как цианоборогидрид натрия, с получением замещенного аминопроизводного соединения 4-7. Второй способ, включающий селективное алкилирование аминогруппы соединения 4-1, начинается с защиты аминогруппы в качестве карбамата BOC. Алкилированием карбамата в основных условиях с последующим удалением карбамата BOC в кислых условиях получают соединение 4-5 как вторичный амин. Обработкой 4-5 подходящим галогенидом в условиях катализируемого палладием кросс-сочетания получают соединение 4-6.

Схема 5



Способ получения соединений Формулы (IV) приведен на Схеме 5. 5-Бром-1-метилпиразин-2(1H)-он (5-1) подвергают реакции аннелирования имидазола путем обработки тозилметилизоцианидом (TosMIC) в основных условиях (Hoogenboom et al., Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p. 987 (1988)) с получением 5-бром-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8(7H)-она (5-2). Катализируемой палладием реакцией кросс-сочетания соединения 5-2 с подходящим галогенидом получают соединение 5-3.

Схема 6



Способ получения соединений Формулы (III) приведен на Схеме 6. 2,6-Нафтиридин-1-ол (6-1) подвергают алкилированию йодистым метилом в основных условиях с получением 2-метил-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (6-2). Хлорированием 6-2 N-хлорсукцинимидом получают соединение хлора 6-3. Обработкой 6-3 в условиях катализируемого палладием кросс-сочетания подходящим галогенидом получают соединение 6-4. Селективным восстановлением производного 2,6-нафтиридинона получают 5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-1(2H)-он 6-5.

В каждом из приведенных выше способов или схемах реакций различные заместители могут быть выбраны из числа различных заместителей, описанных здесь в других примерах.

Фармацевтические композиции

В некоторых вариантах осуществления замещенное гетероциклическое соединение, как описано в данном документе, вводится в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления это замещенное гетероциклическое соединение, описанное в настоящем документе, объединено с фармацевтически пригодным или приемлемым носителем (также называемым здесь как фармацевтически пригодное (или

приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически пригодное (или приемлемое) вспомогательное вещество или физиологически пригодный (или приемлемый) носитель), выбранным на основании выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики, как это описано, например, в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Таким образом, в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно замещенное гетероциклическое соединение или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват или N-оксид, вместе с одним или более фармацевтически приемлемым носителем. Носитель (носители) (или вспомогательное вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если этот носитель является совместимым с другими ингредиентами композиции и безвредным для реципиента (т.е., субъекта) композиции.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I), (Ia) или (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (II), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (III) или (IIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VId) или (VIe) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (VII) или (VIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (VIII) или (VIIIa) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей

соединение Формулы (IX) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XIII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XIV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XVI) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XVII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XVIII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XIX) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XX) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XXI) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XXII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XXIII) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XXIV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Один

вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (XXV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В некоторых вариантах осуществления замещенное гетероциклическое соединение, как описано в настоящем документе, является, по существу, чистым, так как оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образовываются, например, на одной или более стадии синтеза.

Подходящие пероральные лекарственные формы включают, например, таблетки, пилюли, саше или капсулы из твердого или мягкого желатина, метилцеллюлозы или другого пригодного материала, легко растворяющегося в желудочно-кишечном тракте. Используются подходящие нетоксичные твердые носители, которые включают, например, фармацевтически чистые маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и тому подобное (смотри, например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Доза композиции, содержащая, по меньшей мере, одно замещенное гетероциклическое соединение, описанное в данном документе, может отличаться в зависимости от состояния пациента (например, человека), а именно, стадии заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов, которые специалист в области медицины будет использовать для определения дозы.

Фармацевтические композиции могут быть введены в форме, соответствующей заболеванию, подлежащему лечению (или предупреждению), как определено специалистами в данной области медицины. Соответствующая доза и подходящие продолжительность и частота введения будет определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и степень тяжести заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В общем, подходящая доза и режим лечения определяют композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенный клинический исход болезни, как, например, более частые полные или частичные ремиссии, или более длительная продолжительность жизни без рецидивов и/или общая выживаемость, или уменьшение степени тяжести симптомов). Оптимальные дозы могут быть, как правило, определены с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний.

Оптимальная доза может зависеть от массы тела, веса или объема циркулирующей крови пациента.

Пероральные дозы обычно находятся в диапазоне от около 1,0 мг до около 1000 мг от одного до четырех раз или более в день.

Ингибирование бромодоменов

Хроматин представляет собой комплекс ДНК и белка, из которого формируются хромосомы. Гистоны являются основным белковым компонентом хроматина, действуя как шпули, вокруг которых наматываются молекулы ДНК. Изменения в структуре хроматина зависят от ковалентных модификаций гистоновых белков и связывающих негистоновых белков. Известны несколько классов ферментов, которые модифицируют гистоны на различных сайтах.

Эпигенетика представляет собой исследование наследуемых изменений экспрессии генов, вызываемых другими механизмами, чем те, которые обусловлены последовательностью ДНК. Молекулярные механизмы, которые играют важную роль в эпигенетической регуляции, включают метилирование ДНК и хроматин/гистоновые модификации.

Геномы эукариотических организмов являются высокоорганизованными структурами внутри ядра клетки. Для компактизации 3 миллиардов нуклеотидов человеческого генома в ядре клетки необходимо огромное уплотнение.

Гистоны являются главными белковыми компонентами хроматина. Всего существует шесть классов гистонов (H1, H2A, H2B, H3, H4 и H5), которые подразделяются на два класса: коровые гистоны (H2A, H2B, H3 и H4) и линкерные гистоны (H1 и H5). Основная единица хроматина представляет собой нуклеосому, которая включает около 147 пар оснований ДНК, закрученных вокруг корового гистонового октамера, состоящего из двух копий каждого из коровых гистонов H2A, H2B, H3 и H4.

Основные нуклеосомные единицы затем дополнительно организуются и конденсируются в результате группировки и сложения нуклеосом таким образом, чтобы образовать чрезвычайно конденсированную структуру хроматина. Возможен некоторый диапазон различных состояний конденсации, так что степень плотности структуры хроматина изменяется во время клеточного цикла, являясь наиболее компактной во время процесса деления клеток.

Структура хроматина играет определяющую роль в регуляции транскрипции генов, которая не может эффективно происходить вследствие высоко конденсированного хроматина. Структура хроматина регулируется посредством серии пост-трансляционных

модификаций гистоновых белков, в частности гистонов H3 и H4, и наиболее часто в гистоновых хвостах, которые выходят за пределы структуры нуклеосомного кора. Эти модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, рибозилирование, сумоилирование, убиквитинирование, цитруллинирование, деиминирование и биотинилирование. Кор из гистонов H2A и H3 также может быть модифицирован. Модификации гистонов являются неотъемлемой частью различных биологических процессов, таких как регуляция генов, ДНК-репарация и конденсация хромосом.

Ацетилирование гистонов и бромодомены

Ацетилирование гистонов обычно ассоциируется с активацией транскрипции генов, так как эта модификация, как известно, ослабляет взаимодействие ДНК и гистонового октамера вследствие изменения электростатики. В дополнение к этому физическому изменению, как известно, с ацетилированными остатками лизина в пределах гистонов связываются специфические белки для того, чтобы считывать эпигенетический код. Бромодомены представляют собой небольшие (~110 аминокислот) особые домены в белках, которые, как известно, обычно связываются с ацетилированными лизиновыми остатками, но не исключительно, в области гистонов. Как известно, существует около 50 белков, которые содержат бромодомены и которые обладают целым рядом функций в клетке.

Семейство бромодоменсодержащих белков BET включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t), которые содержат тандемные бромодомены, способные связываться с двумя ацетилированными остатками лизина в непосредственной близости, увеличивая специфичность взаимодействия.

Бромодоменсодержащие белки, которые распознают ацетилированные лизины на гистонах (такие как белки BET и белки не-BET), вовлечены в пролиферативное заболевание. BRD4 дефицитные мыши погибают вскоре после имплантации и находятся под угрозой в способности поддерживать свою внутреннюю клеточную массу, а гетерозиготы демонстрируют дефекты до- и постнатального роста, ассоциированные со сниженными скоростями пролиферации. BRD4 регулирует гены, экспрессируемые во время M/Gl, включая гены, ассоциированные с ростом, и остается связанным с хроматином в течение клеточного цикла (Dey, et al. (2009) Mol. Biol. Cell 20:4899-4909). BRD4 также физически ассоциируется с медиатором и P-TEFb (CDK9/циклин Tl), чтобы облегчить элонгацию транскрипции (Yang, et al. (2005) Oncogene 24:1653-1662; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19:535-545). CDK9 является прогностической мишенью при хроническом

лимфолейкозе (CLL) и связана с c-Myc-зависимой транскрипцией (Phelps, et al. Blood 113:2637-2645; Rahl, et al. (2010) Cell 141:432-445).

BRD4 транслоцируется к белку NUT у больных со смертельной срединной карциномой, агрессивной формой плоскоклеточной карциномы человека (French, et al. (2001) Am. J. Pathol. 159:1987-1992; French, et al. (2003) Cancer Res. 63:304-307). Анализ *in vitro* с RNAi поддерживает причинную роль BRD4 в этой повторяющейся t(15;19) хромосомной транслокации. Кроме того, ингибирование BRD4, как было установлено, приводит к увеличению блокировки/дифференцировки клеточных линий BRD4-NUT *in vitro* и *in vivo* (Filippakopoulos, et al. "Selective Inhibition of BET Bromodomains," Nature (published online September 24, 2010)).

Бромодоменсодержащие белки (такие как белки BET) вовлечены также в воспалительные заболевания. BET белки (например, BRD2, BRD3, BRD4 и BRDT) регулируют зависимую от ацетилирования гистонов сборку хроматиновых комплексов, которые регулируют экспрессию воспалительных генов (Hargreaves, et al. (2009) Cell 138:129-145; LeRoy, et al. (2008) Mol. Cell 30:51-60; Jang, et al. (2005) Mol. Cell 19:523-534; Yang, et al. (2005) Mol. Cell 19:535-545). Основные воспалительные гены (гены вторичного иммунного ответа) подавляются при ингибировании бромодоменов подсемейства BET, и нереагирующие гены (гены первичного ответа) стабилизируются для транскрипции. Ингибирование бромодомена BET защищает от LPS-индуцированного эндотоксического шока и бактериально индуцированного сепсиса *in vivo* (Nicodeme, et al. "Suppression of Inflammation by a Synthetic Histone Mimic," Nature (published online November 10, 2010)).

Бромодоменсодержащие белки (такие как белки BET), как было обнаружено, также играют определенную роль в развитии вирусной инфекции. Например, бромодоменсодержащий белок 4 вовлекается в первичную фазу вирусной инфекции папилломы человека (HPV), в которой вирусный геном содержится в экстрахромосомной эписоме в базальном эпителии. В некоторых штаммах HPV связывание BRD4 с E2 белком HPV приводит к связыванию вирусного генома с хромосомами. E2 имеет решающее значение как для репрессии E6/E7, так и для активации HPV вирусных генов. Разрушение BRD4 или взаимодействие BRD4-E2 блокирует E2-зависимую генную активацию. BRD4 также функционирует, связывая другие классы вирусных геномов с хроматином хозяина (например, вирус герпеса, вирус Эпштейна-Барр).

Бромодоменсодержащие белки, как также было установлено, связываются с ацетилированными остатками лизина в белках, отличных от гистонов. Например, бромодомен CREB связывающего белка, транскрипционного коактиватора (CBP), позволяет распознавать p53 с ацетилированным Lys382. После повреждения ДНК

происходит взаимодействие между бромодоменом и ацетил-p53, способствуя p53-индуцированной транскрипционной активации ингибитора CDK p21 и аресту клеточного цикла.

Другой новый бромодоменсодержащий белок представляет собой BAZ2B, биологическая функция которого, как полагают, является подобной ACF1, ортологу BAZ2B Drosophila. ACF комплексы играют роль в установлении регулярного расстояния между нуклеосомами во время сборки хроматина и влиянии на различные результаты ремоделирования на целевых локусах.

Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (II), (IIa) или (IIb). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (III) или (IIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (IV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (V). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VId) или (VIe). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (VII) или (VIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (VIII) или (VIIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (IX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XIII).

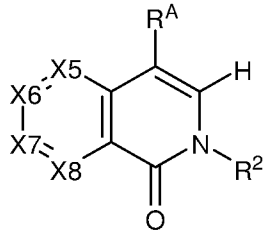
Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XIV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XVI). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XVII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XVIII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XIX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XXI). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XXII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XXIII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XXIV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, в котором бромодоменсодержащий белок подвергается воздействию соединения Формулы (XXV).

Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (II), (IIa) или (IIb). Один вариант

осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (III) или (IIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (IV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (V). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VId) или (VIe). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (VII) или (VIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (VIII) или (VIIIa). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (IX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизинового региона белка, в котором бромодомен подвергается действию соединенияФормулы (XIII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XIV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XVI). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного

распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XVII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XVIII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XIX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XX). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XXI). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XXII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XXIII). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XXIV). Один вариант осуществления изобретения относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, в котором бромодомен подвергается действию соединения Формулы (XXV).

Один вариант осуществления отосится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, включающему подвергание бромодомен-содержащего белка действию соединения Формулы (X) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (X)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил; и

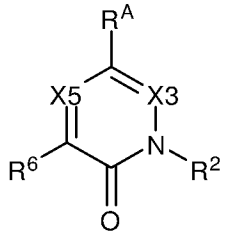
R^A представляет собой арильную группу или гетероарильную группу.

Еще один вариант осуществления относится к способу регуляции транскрипции гена в клетке, где соединение Формулы (X) имеет структуру, в которой R^A представляет собой замещенную фенильную группу.

Еще один вариант осуществления относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, включающему подвергание бромодомена действию соединения Формулы (X).

Другой вариант осуществления относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, где соединение Формулы (X) имеет структуру, в которой R^A представляет собой замещенную фенильную группу.

Один вариант осуществления отосится к способу регуляции транскрипции генов в клетке, включающему подвергание бромодомен-содержащего белка действию соединения Формулы (XI) или его фармацевтически приемлемой соли,



Формула (XI)

где

R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X3 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X3 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X3 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси или циклоалкилалкокси; и R^A представляет собой арильную группу или гетероарильную группу.

Другой вариант осуществления относится к способу регуляции транскрипции гена в клетке, где соединение Формулы (XI) имеет структуру, в которой R^A представляет собой замещенную фенильную группу.

Еще один вариант осуществления относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, включающему подвергание бромодомена действию соединения Формулы (XI). Другой вариант осуществления относится к способу ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, где соединение Формулы (XI) имеет структуру, в которой R^A представляет собой замещенную фенильную группу.

Способы обработки

Соединения и композиции, описанные здесь, как правило, полезны для ингибирования активности одного или более белков, участвующих в эпигенетической регуляции. Таким образом, один вариант осуществления относится к способу модуляции

эпигенетической регуляции, опосредованной одним или более белками, содержащими ацетиллизиновые мотивы распознавания, также известные как бромодомены (например, белки BET, такие как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT, и не-BET белки, такие как CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 и/или BRPF1), путем введения замещенного гетероциклического соединения, как описано здесь.

В некоторых вариантах осуществления замещенные гетероциклические соединения, как описано здесь, способны ингибировать активность бромодомен-содержащего белка, такого как белок BET (BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT), не-BET белки (такие как CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 и/или BRPF1) или его мутанта, в биологическом образце, способом, подходящим для различных целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические исследования.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности бромодомен-содержащего белка, такого как белок BET (BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT), не-BET белки (такие как CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 и/или BRPF1) или его мутанта, у пациента, включающий стадию введения указанному пациенту замещенного гетероциклического соединения, как описано в настоящем документе, или композиции, содержащей указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности бромодомен-содержащего белка, такого как белок BET (BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT), не-BET белки (такие как CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 и/или BRPF1) или его мутанта, в биологическом образце, включающий стадию контактирования указанного биологического образца с замещенным гетероциклическим соединением, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления бромодомен-содержащий белок представляет собой белок BET. В некоторых вариантах осуществления белок BET представляет собой BRD4.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ ингибирования активности бромодомен-содержащего белка, такого как белок BET (BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT), не-BET белки (такие как CBP, ATAD2A, GCN5L, BAZ2B, FALZ, TAF1 и/или BRPF1) или его мутанта, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту замещенного гетероциклического соединения, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления бромодомен-содержащий белок представляет собой белок BET. В некоторых вариантах осуществления белок BET представляет собой BRD4.

Болезни и состояния, поддающиеся лечению в соответствии со способами по настоящему изобретению, включают рак, неопластическое заболевание и другие пролиферативные процессы. Таким образом, один аспект представляет собой способ лечения пациента, имеющего рак, неопластическое заболевание и другое пролиферативное расстройство, при этом указанный способ включает введение замещенного гетероциклического соединения, согласно настоящему описанию, этому пациенту. В одном варианте осуществления пациент-человек подвергается лечению замещенным гетероциклическим соединением, согласно настоящему описанию, и фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, где указанное соединение присутствует в измеримом количестве для ингибирования активности бромодомен-содержащего белка (такого как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRDT) у пациента.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения субъекта, такого как человек, страдающего от рака, неопластического заболевания и другого пролиферативного процесса. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества одного или более замещенного гетероциклического соединения, как описано здесь, которое действует путем ингибирования бромодомена и, в общем, путем модуляции экспрессии гена, чтобы индуцировать различные клеточные эффекты, в частности, индукцию или репрессию экспрессии гена, арест пролиферации клеток, индуцирование дифференцировки клеток и/или индукцию апоптоза.

Настоящее изобретение также относится к терапевтическому способу модулирования метилирования белка, экспрессии генов, клеточной пролиферации, дифференцировки клеток и/или апоптоза *in vivo* при состояниях, болезнях, расстройствах или заболеваниях, описанных здесь, в частности, рака, воспалительного заболевания и/или вирусного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в такой терапии, фармакологически активного и терапевтически эффективного количества одного или более замещенного гетероциклического соединения согласно настоящему описанию.

Настоящее изобретение также относится к способу регулирования активности эндогенного или гетерологичного промотора путем контакта клетки с замещенным гетероциклическим соединением согласно настоящему описанию.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или уменьшения интенсивности симптомов рака, неопластического заболевания или другого пролиферативного процесса путем введения эффективного количества замещенного гетероциклического соединения, как описано здесь, млекопитающему, в частности, человеку, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых аспектах настоящего изобретения

заболевание, подлежащее лечению с помощью способов по настоящему изобретению, представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой NUT-карциному средней линии, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, рак легкого или меланому. В другом варианте осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта.

Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (I), (Ia) или (Ib), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (II), (IIa) или (IIb), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (III) или (IIIa), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (IV), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (V), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (VIa), (VIb), (VIc), (VId) или (VIe), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (VII) или (VIIa), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (VIII) или (VIIIa), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (IX), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XIII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту

соединения Формулы (XIV), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XV), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XVI), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XVII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XVIII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XIX), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XX), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XXI), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XXII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XXIII), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XXIV), или его фармацевтически приемлемой соли. Один вариант осуществления относится к способу лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (XXV), или его фармацевтически приемлемой соли.

Другие варианты осуществления и применения будут очевидны специалистам в данной области техники в свете настоящего раскрытия. Следующие примеры приведены лишь в качестве иллюстрации различных вариантов осуществления и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом данное изобретение.

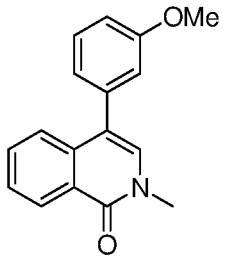
ПРИМЕРЫ

I. Химический синтез

Если не указано иное, были использованы реагенты и растворители, полученные от коммерческих поставщиков. Для преобразований синтеза были использованы безводные растворители и высушенная в сушильном шкафу лабораторная посуда, чувствительные к воздействию влаги и/или кислорода. Выход соединений не был оптимизирован. Время реакции является приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры приведены в миллионных долях (δ), и константы связывания (J) указаны в герцах. Для ^{1}H ЯМР спектров пик растворителя использовали в качестве эталонного пика.

Химическая структура Примера 1 представляет собой 2-метил-4-фенилизохинолин-1-он, который был приобретен у коммерческих поставщиков.

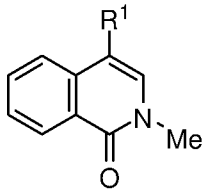
Пример 2: 4-(3-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он

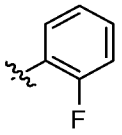
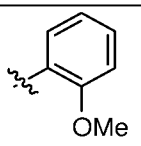
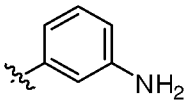
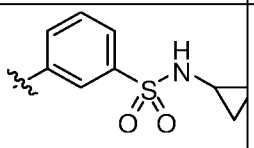


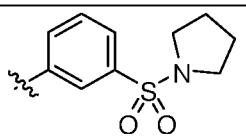
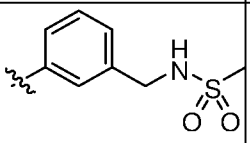
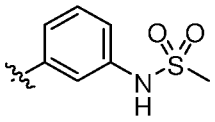
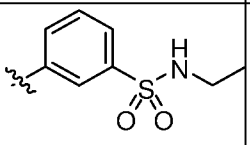
Смесь 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (100 мг, 0.42 ммоль) и (3-метоксифенил)бороновой кислоты (70 мг, 0.46 ммоль), PPh_3 (66 мг, 0.25 ммоль), Na_2CO_3 (133 мг, 1.26 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (62 мг, 0.084 ммоль) в диоксане (2.5 мл) и воде (0.5 мл) нагревали на протяжении ночи при 90^0C. Экстракцией этилацетатом с последующей препаративной TLC (PE:EA = 1:1) получали указанное в заголовке соединение (18 мг, 0.07 ммоль) в виде белого твердого вещества с выходом 17%. ^{1}H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 8.30 (d, 1 H, J=7.68), 7.68 (t, 1 H, J=7.56), 7.50-7.55 (m, 3 H), 7.40 (t, 1 H, J= 7.44), 6.97-7.00 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H). МС (m/z, относительная интенсивность): 266 (M^+, 1).

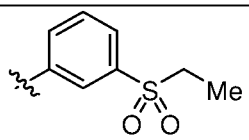
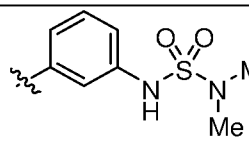
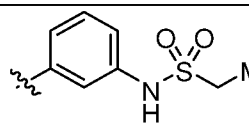
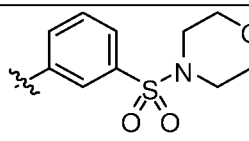
Примеры 3-14 в Таблице 3 получали из 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она и соответствующих бороновой кислоты/сложного эфира способом, аналогичным описанному в Примере 2.

Таблица 3

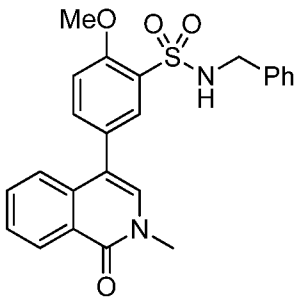


Пример No.	R^1	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
3		4-(2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H) 7.20 (d, J=7.42 Гц, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 7.42 - 7.61 (m, 4 H) 7.64 - 7.73 (m, 1 H) 8.32 (d, J=7.81 Гц, 1 H)	254
4		4-(2-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.54 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 7.00 - 7.11 (m, 2 H) 7.15 (d, J=8.20 Гц, 1 H) 7.25 (d, J=6.83 Гц, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.48 (dt, J=15.91, 7.86 Гц, 2 H) 7.61 (d, J=7.42 Гц, 1 H) 8.28 (d, J=8.20 Гц, 1 H)	266
5		4-(3-аминофенил)-2-метилизохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 5.19 (br. s., 2 H) 6.55 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 6.60 - 6.64 (m, 2 H) 7.12 (t, J=7.83 Гц, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, J=7.83 Гц, 1 H)	251
6		N-циклопропил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 0.36 - 0.41 (m, 2 H) 0.47 - 0.52 (m, 2 H) 2.16 (br. s., 1 H) 3.57 (s, 3 H) 7.44 (d, J=8.20 Гц, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 2 H) 7.68 - 7.77 (m, 3 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J=7.81 Гц, 1 H)	355

7		2-метил-4-(3-пирролидин-1-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 1.67 (t, *J*=6.64 Гц, 4 H) 3.18 (t, *J*=6.44 Гц, 4 H) 3.57 (s, 3 H) 7.42 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H) 7.56 (t, *J*=7.61 Гц, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.68 - 7.80 (m, 4 H) 7.85 (d, *J*=6.83 Гц, 1 H) 8.33 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H).	369
8		N-[[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метил]метансульфонамид	(DMSO-d_6) 2.87 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 4.22 (d, *J*=6.05 Гц, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 3 H) 7.45 - 7.62 (m, 5 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.61 Гц, 1 H)	343
9		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(DMSO-d_6) 3.03 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 7.16 (d, *J*=7.61 Гц, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 2 H) 7.45 (t, *J*=8.30 Гц, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 3 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, *J*=7.03 Гц, 1 H) 9.88 (br. s., 1 H)	329
10		N-этил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 0.92 - 1.02 (m, 3 H) 2.76 - 2.86 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 7.43 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.64 (t, *J*=5.66 Гц, 1 H) 7.68 - 7.75 (m, 3 H) 7.80 - 7.88 (m, 2 H) 8.29 - 8.36 (m, 1 H)	343

11		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	(ХЛОРОФОРМ-*d*) 1.33 (t, *J*=7.42 Гц, 3 H) 3.18 (q, *J*=7.42 Гц, 2 H) 3.65 - 3.69 (m, 3 H) 7.10 (s, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.01 Гц, 1 H) 7.51 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 - 7.76 (m, 3 H) 7.93 - 7.98 (m, 2 H) 8.53 (dd, *J*=8.01, 0.98 Гц, 1 H)	328
12		4-[3-(диметилсульфамоиламино)фенил]-2-метил-1-оксоизохинолин	(DMSO-d_6) 2.71 (s, 6 H) 3.55 (s, 3 H) 7.10 (d, *J*=7.03 Гц, 1 H) 7.22 - 7.25 (m, 2 H) 7.41 (t, *J*=7.71 Гц, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.31 (d, *J*=7.81 Гц, 1 H) 10.02 (br. s., 1 H)	358
13		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	(DMSO-d_6) 1.20 (t, *J*=7.13 Гц, 3 H) 3.13 (q, *J*=7.29 Гц, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 7.14 (d, *J*=7.03 Гц, 1 H) 7.25 (br. s., 2 H) 7.38 - 7.59 (m, 4 H) 7.69 (t, *J*=7.61 Гц, 1 H) 8.31 (d, *J*=8.01 Гц, 1 H) 9.92 (s, 1 H)	343
14		2-метил-4-(3-морфолин-4-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.02 - 3.09 (m, 4 H) 3.68 (s, 3 H) 3.73 - 3.80 (m, 4 H) 7.09 (s, 1 H) 7.43 (d, *J*=7.81 Гц, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 3 H) 7.78 - 7.84 (m, 2 H) 8.55 (d, *J*=7.03 Гц, 1 H)	385

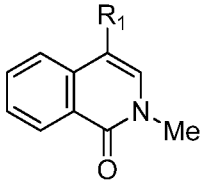
Пример 15: N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид

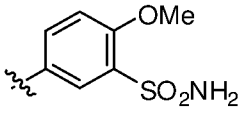
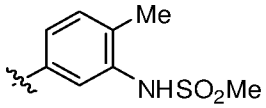


На протяжении около 3 мин N_2 барботировали через смесь 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (56 мг, 0.24 ммоль), [3-(бензилсульфамоил)-4-метоксифенил]бороновой кислоты (83 мг, 0.26 ммоль), водного 2 M Na_2CO_3 (0.375 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (9 мг, 0.001 ммоль) в диоксане (1.5 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 120^0C в течение 1 ч и затем фильтровали через слой безводного Na_2SO_4, используя этилацетат для переноса и прополаскивания. Хроматографией на силикагеле, элюируя 0-60% EA в гексане на протяжении 6 мин и продолжая изократическое элюирование 60% EA, получали указанное в заголовке соединение (60 мг, 0.14 ммоль) в виде белого твердого вещества с выходом 58%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.11 (d, *J*=6.32 Гц, 2 H), 7.16 - 7.23 (m, 6 H), 7.34 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.65 (d, *J*=2.27 Гц, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 1 H), 7.94 (t, *J*=6.32 Гц, 1 H), 8.34 (d, *J*=7.33 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 435.

Примеры 16-17 в Таблице 4 получали из 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она и соответствующей бороновой кислоты/сложного эфира способом, аналогичным описанному в Примере 15.

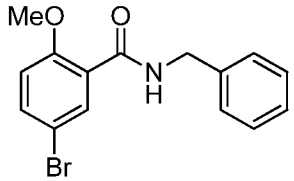
Таблица 4



Пример No.	R^1	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
16		2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 7.18 (s, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.59 Гц, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.57 (t, *J*=7.45 Гц, 1 H) 7.65 (dd, *J*=8.46, 2.15 Гц, 1 H) 7.71 (t, *J*=7.58 Гц, 1 H) 7.76 (d, *J*=2.27 Гц, 1 H) 8.34 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H)	345
17		N-[2-метил-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(DMSO-d_6) 2.38 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.24 (dd, *J*=7.83, 1.77 Гц, 1 H) 7.34 (d, *J*=1.52 Гц, 1 H) 7.38 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.30 - 8.36 (m, 1 H) 9.18 (s, 1 H)	343

Пример 18: N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензамид

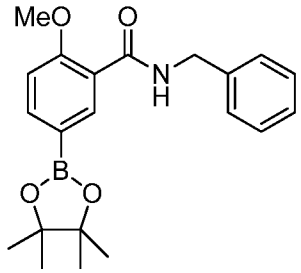
Стадия 1: N-бензил-5-бром-2-метоксибензамид



К охлажденной на ледяной бане смеси 5-бром-2-метоксибензойной кислоты (439 мг, 1.9 ммоль) в 1:1 CH_2Cl_2:DMF (4 мл) добавляли бензиламин (0.228 мл, 2.1 ммоль), EDCI (438 мг, 2.3 ммоль), HOBt (311 мг, 2.3 ммоль) и $NEtiPr_2$ (0.496 мл, 2.85 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Экстрагированием этилацетатом, промывая насыщенным водным $NaHCO_3$, H_2O, насыщенным водным $KHSO_4$ и рассолом, после выделения получали указанное в

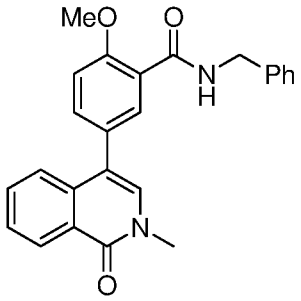
заголовке соединение (550 мг), которое переносили далее без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 320, 322.

Стадия 2: N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид



На протяжении около 3 мин N_2 барботировали через смесь указанного в заголовке соединения N-бензил-5-бром-2-метоксибензамид (174 мг, 0.54 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (166 мг, 0.65 ммоль), ацетата калия (159 мг, 1.62 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг, 0.03 ммоль) в безводном DMF (4.2 мл). После нагревания при 90^0C в течение около 2 ч в атмосфере N_2 хроматографией на силикагеле, элюируя 0-40% EA в гексане на протяжении 7 мин и продолжая изократически 40% EA, получали указанное в заголовке соединение (138 мг, 0.38 ммоль) в виде белого твердого вещества с выходом 70%. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 368.

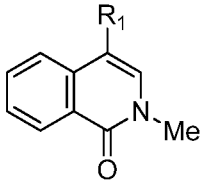
Стадия 3: N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензамид

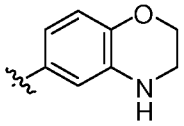
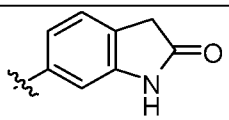


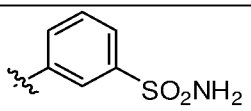
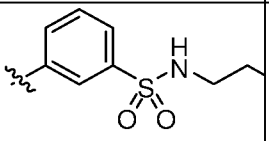
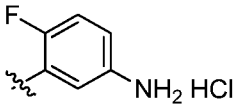
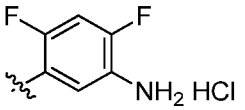
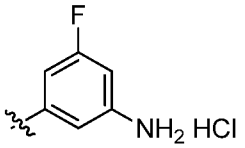
На протяжении около 3 мин N_2 барботировали через смесь N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (51 мг, 0.14 ммоль), 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (30 мг, 0.13 ммоль), водного 1M K_3PO_4 (0.3 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 0.013 ммоль) в диоксане (1.15 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 100^0C в течение 1 ч. Обработкой, аналогичной описанной в Примере 15, и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5-50% EA в гексане на протяжении 4 мин и продолжая изократически 50% EA, получали указанное в заголовке соединение (37 мг, 0.14 ммоль) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества с выходом 71%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.57 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.52 (d, J=6.06 Гц, 2 H), 7.21 - 7.37 (m, 6 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.56 (td, J=5.37, 2.15 Гц, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.79 (d, J=2.27 Гц, 1 H), 8.33 (d, J=7.83 Гц, 1 H), 8.79 (t, J=6.06 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 399.

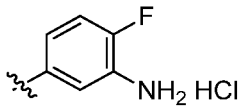
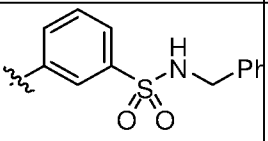
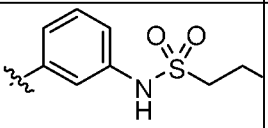
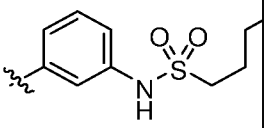
Примеры 19-31 в Таблице 5 получали из 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она и соответствующей бороновой кислоты/сложного эфира способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3. Для Примеров 20-26 температуру реакции при воздействии СВЧ-излучения увеличивали до 120^{0}C. Гидрохлориды анилина получали обработкой анилина безводной HCl в метаноле в виде конечной стадии.

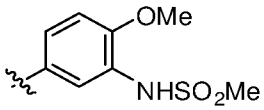
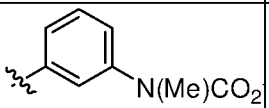
Таблица 5



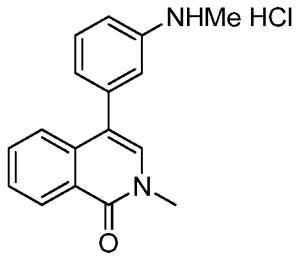
Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
19		4-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метилизохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.50 - 3.59 (m, 3 H) 4.14 - 4.19 (m, 2 H) 5.87 (br. s., 1 H) 6.51 (dd, *J*=8.08, 2.02 Гц, 1 H) 6.61 (d, *J*=2.02 Гц, 1 H) 6.74 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.58 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 7.66 - 7.72 (m, 1 H) 8.30 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	293
20		2-метил-4-(2-оксо-1,3-дигидроиндол-6-ил)изохинолин-1-он	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 6.85 (s, 1 H) 7.00 (dd, *J*=7.58, 1.52 Гц, 1 H) 7.32 (d, *J*=7.58 Гц, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.31 - 8.35 (m, 1 H) 10.47 (s, 1 H)	291

21		3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 3.59 (s, 3 H) 7.43 (s, 2 H) 7.48 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 2 H) 7.67 - 7.75 (m, 3 H) 7.87 - 7.92 (m, 2 H) 8.36 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	315
22		N-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 2.85 (q, *J*=6.06 Гц, 2 H) 3.39 (q, *J*=6.06 Гц, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 4.70 (t, *J*=5.56 Гц, 1 H) 7.47 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.56 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 - 7.77 (m, 4 H) 7.83 - 7.88 (m, 2 H) 8.36 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	359
23		4-(5-амино-2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он гидрохлорид	(DMSO-d_6) 3.57 (s, 3 H частично закрытый) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 7.24 (d, *J*=9.60 Гц, 1 H) 7.32 (t, *J*=9.09 Гц, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 2 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H)	269
24		4-(5-амино-2,4-дифторфенил)-2-метилизохинолин-1-он гидрохлорид	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.83 (dd, *J*=9.73, 7.96 Гц, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.30 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	287
25		4-(3-амино-5-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он гидрохлорид	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.47 - 6.56 (m, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 2 H) 7.69 - 7.75 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	269

26		4-(3-амино-4-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он гидрохлорид	(DMSO-d_6) 3.55 (s, 3 H) 6.64 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) 6.89 (dd, *J*=8.59, 2.02 Гц, 1 H) 7.13 (dd, *J*=11.49, 8.21 Гц, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.07 Гц, 1 H)	269
27		N-бензил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	(DMSO-d_6) 3.59 (s, 3 H) 4.08 (d, *J*=6.06 Гц, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 5 H) 7.40 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.58 (t, *J*=7.58 Гц, 1 H) 7.68 - 7.76 (m, 3 H) 7.80 (s, 1 H) 7.85 (td, *J*=4.48, 1.89 Гц, 1 H) 8.26 (t, *J*=6.32 Гц, 1 H) 8.35 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H)	405
28		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]пропан-1-сульфонамид	(DMSO-d_6) 0.96 (t, *J*=7.45 Гц, 3 H) 1.72 (sxt, *J*=7.48 Гц, 2 H) 3.10 - 3.15 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 7.16 (d, *J*=7.58 Гц, 1 H) 7.26 - 7.30 (m, 2 H) 7.43 - 7.59 (m, 4 H) 7.68 - 7.73 (m, 1 H) 8.34 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 9.91 (s, 1 H)	357
29		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]бутан-1-сульфонамид	(DMSO-d_6) 0.84 (t, *J*=7.33 Гц, 3 H) 1.37 (sxt, *J*=7.38 Гц, 2 H) 1.67 (dt, *J*=15.35, 7.61 Гц, 2 H) 3.10 - 3.18 (m, 2 H) 3.57 (s, 3 H) 7.16 (d, *J*=7.58 Гц, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 2 H) 7.41 - 7.60 (m, 4 H) 7.64 - 7.74 (m, 1	371

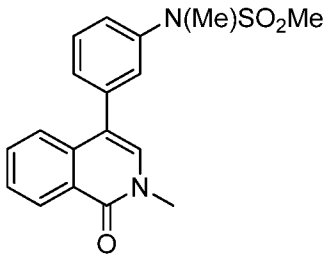
			H) 8.34 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 9.91 (s, 1 H)	
30		N-[2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(DMSO-d_6) 3.00 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 (d, *J*=2.27 Гц, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.55 (dd, *J*=7.58, 5.05 Гц, 2 H) 7.65 - 7.73 (m, 1 H) 8.31 - 8.37 (m, 1 H) 9.04 (s, 1 H)	359
31		трет-бутил N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]карбамат	(DMSO-d_6) 1.41 (s, 9 H) 3.24 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.25 (d, *J*=7.33 Гц, 1 H) 7.32 - 7.38 (m, 2 H) 7.44 - 7.60 (m, 4 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 8.34 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H)	365

Пример 32: 2-метил-4-[3-(метиламино)фенил]изохинолин-1-он гидрохлорид



К указанному в заголовке соединению Примера 31 (48 мг, 0.13 ммоль) добавляли 4 М HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания в течение около 1 ч летучие компоненты удаляли под вакуумом. Гексан добавляли и выпаривали (x2). Полученное в результате белое твердое вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 0.13 ммоль) с количественным выходом. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 7.10 (br. s., 3 H), 7.44 (br. s., 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 1 H), 8.34 (d, *J*=7.58 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 265.

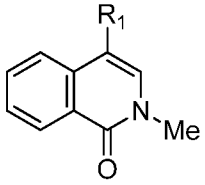
Пример 33: N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

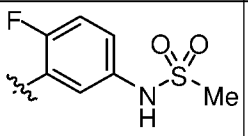
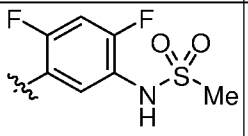
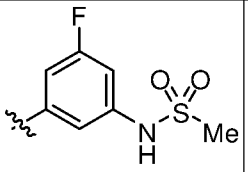


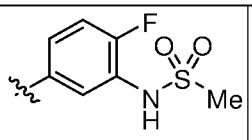
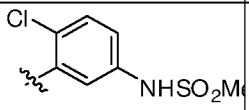
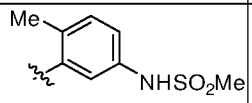
К указанному в заголовке соединению Примера 32 (35 мг, 0.12 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (0.3 мл), пиридину (0.1 мл) и $NEtiPr_2$ (0.021 мл, 0.12 ммоль) добавляли метансульфонилхлорид (0.011 мл, 0.14 ммоль). Через 0.5-1 ч к смеси добавляли лед с последующим добавлением воды и этилацетата. Экстракцией, промывая H_2O, 1:1 водным насыщенным $KHSO_4$:H_2O и рассолом, и очисткой на силикагеле, элюируя 35-80% EA в гексане на протяжении 6 мин и продолжая изократически 80% EA, получали указанное в заголовке соединение (22 мг, 0.06 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета с выходом 54%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.00 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.40 (d, *J*=7.58 Гц, 1 H), 7.45 - 7.61 (m, 6 H), 7.71 (td, *J*=7.58, 1.26 Гц, 1 H), 8.34 (dd, *J*=8.21, 1.14 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 343.

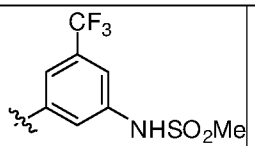
Примеры 34-40 в Таблице 6 получали в одну стадию путем сульфонилирования анилина Примеров 23-26 из Таблицы 5, используя метансульфонилхлорид, способом, аналогичным описанному в Примере 33 (1 стадия из указанного Примера No.), или в две стадии из 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она и соответствующей анилинбороновой кислоты/сложного эфира способом, аналогичным описанному в Примере 23, с последующим сульфонилированием анилина метансульфонилхлоридом способом, аналогичным описанному в Примере 33 (2 стадии).

Таблица 6



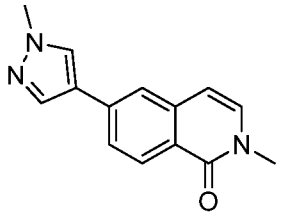
Пример No.	R^1	Наименование	Номер стадии (из Примера No.)	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
34		N-[4-фтор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	1 стадия (из Примера 23)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.04 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.22 - 7.27 (m, 2 H) 7.30 - 7.40 (m, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 9.83 (s, 1 H)	347
35		N-[2,4-дифтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	1 стадия (из Примера 24)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.24 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.45 (t, *J*=8.21 Гц, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 7.70 (t, *J*=7.58 Гц, 1 H) 8.32 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 9.70 (s, 1 H)	365
36		N-[3-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	1 стадия (из Примера 25)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.12 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.01 - 7.13 (m, 3 H) 7.54 - 7.63 (m, 3 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 8.33 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 10.16 (s, 1 H)	347

37		N-[2-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	1 стадия (из Примера 26)	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.09 (s, 3 H) 3.57 (s, 3 H) 7.28 - 7.36 (m, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 2 H) 7.49 - 7.60 (m, 3 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 8.34 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 9.75 (s, 1 H)	347
38		N-[4-хлор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	2 стадии	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.08 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 7.07 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 7.23 (d, *J*=2.78 Гц, 1 H) 7.33 (dd, *J*=8.72, 2.65 Гц, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 3 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 8.28 - 8.36 (m, 1 H) 10.04 (s, 1 H)	363, 365
39		N-[4-метил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	2 стадии	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.01 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 7.02 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.06 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) 7.22 (dd, *J*=8.21, 2.40 Гц, 1 H) 7.33 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 1 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 9.71 (s, 1 H)	343

40		N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]метансульфонамид	2 стадии	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.14 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 7.49 - 7.52 (m, 2 H) 7.54 - 7.61 (m, 3 H) 7.64 (s, 1 H) 7.70 - 7.76 (m, 1 H) 8.35 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 10.29 (s, 1 H)	397

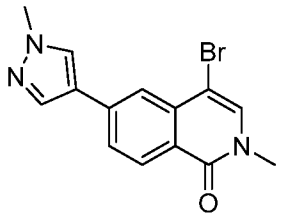
Пример 41: N-[4-фтор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид

Стадия 1: 2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Смесь 6-бром-2-метилизохинолин-1-она (3.8 г, 16 ммоль), 1-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (6.69 г, 32 ммоль), CsF (7.29 г, 48 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.4 г, 1 ммоль) в диоксане/H_2O (60 /10 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.1 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.40 (d, J = 12 Гц, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59-7.56 (dt, J_1 = 4 Гц, J_2 = 8 Гц, 2 H), 7.07 (d, J = 4 Гц, 1 H), 6.48 (d, J = 8 Гц, 1 H) 3.98 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). ЖХ-МС: 240.0 $(M+H)^+$

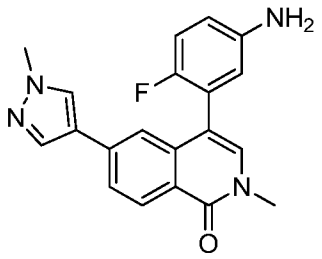
Стадия 2: 4-бром-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Бром (1.8 г, 11.25 ммоль) в HOAc (6 мл) добавляли к указанному в заголовке соединению 2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он (3 г, 12.5 ммоль) в HOAc (24 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 15 мин, быстро охлаждали H_2O (100 мл), и полученное в результате желтое твердое вещество собирали фильтрованием с

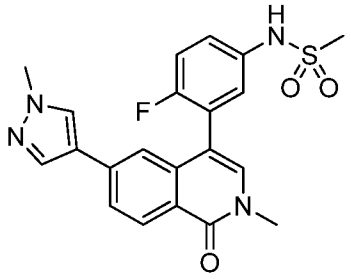
получением указанного в заголовке соединения (2.04 г, 56%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.87 (d, J = 28.8 Гц, 2 H), 7.82(d, J = 15.6 Гц, 2 H), 7.65 (d, J = 8 Гц, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). ЖХ-МС: 318.0 $(M+H)^+$

Стадия 3: 4-(5-амино-2-фторфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



4-Бром-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он (35 мг, 0.11 ммоль), 4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (29 мг, 0.12 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 мг, 0.01 ммоль) и водный 1 М K_3PO_4 (0.3 мл) в диоксане (1.2 мл) подвергали воздействию микроволн при 120°C в течение 1.25 ч. Экперимент проводили способом, аналогичным описанному для Примера 18, стадия 3. Хроматографией на силикагеле, элюируя 100% EA с последующим 10% метанолом в EA, получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 0.07 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета с выходом 64%. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 349.

Стадия 4: N-[4-фтор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид

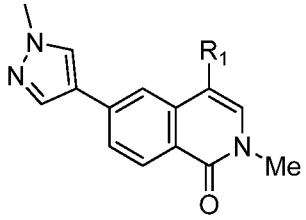


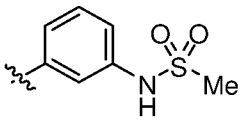
4-(5-Амино-2-фторфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он (25 мг, 0.07 ммоль) в пиридине (0.1 мл) и безводном CH_2Cl_2 (0.3 мл) обрабатывали метансульфонилхлоридом (0.007 мл, 0.09 ммоль) способом, аналогичным описанному в Примере 33. После аналогичной обработки, хроматографией на силикагеле, элюируя 50-100% EA в гексане на протяжении 4 мин и продолжая изократически 100% EA, получали указанное в заголовке соединение (24 мг, 0.06 ммоль) в виде белого твердого вещества с выходом 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.06 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 7.22 -

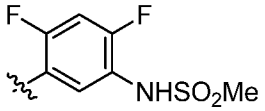
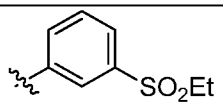
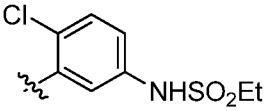
7.45 (m, 4 H), 7.59 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.34, 1.52 Гц, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H), 9.82 (s, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 427.

Примеры 42-45 в Таблице 7 получали из указанного в заголовке соединения Примера 41, стадия 2, в одну стадию, используя соответствующие фенилбороновую кислоту/сложный эфир, способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3 (1 стадия), или в две стадии из анилинбороновой кислоты/сложного эфира с последующим сульфонилированием анилина или метансульфонилхлоридом, или этансульфонилхлоридом способом, аналогичным описанному в Примере 41, стадии 3 и 4 (2 стадии).

Таблица 7

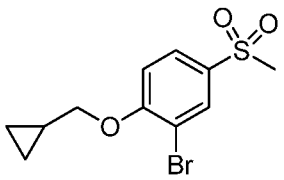


Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**No. стадий (из Примера No.)**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
42		N-[3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид	1 стадия	(DMSO-d_6) 3.07 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.23 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.08 Гц, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 2 H) 7.66 (s, 1 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 8.30 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H) 9.87 (s, 1 H)	409

43		N-[2,4-дифтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид	2 стадии	(DMSO-d_6) 3.10 (s, 3 H) 3.55 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.33 (s, 1 H) 7.44 - 7.63 (m, 3 H) 7.77 (dd, *J*=8.59, 1.52 Гц, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H) 9.71 (s, 1 H)	445
44		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	1 стадия	(DMSO-d_6) 1.17 (t, *J*=7.33 Гц, 3 H) 3.40 (q, *J*=7.41 Гц, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 3.85 (s, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.75 - 8.00 (m, 6 H) 8.16 (s, 1 H) 8.32 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H)	409
45		N-[4-хлор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид	2 стадии	(DMSO-d_6) 1.14 - 1.28 (m, 3 H) 3.11 - 3.28 (m, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.26 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) 7.36 (dd, *J*=8.72, 2.65 Гц, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.84 Гц, 1 H) 7.72 - 7.77 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.28 (d, *J*=8.34 Гц, 1 H) 10.08 (s, 1 H)	457, 459

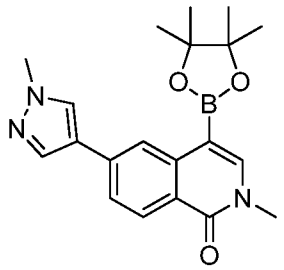
Пример 46: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

Стадия 1: 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол



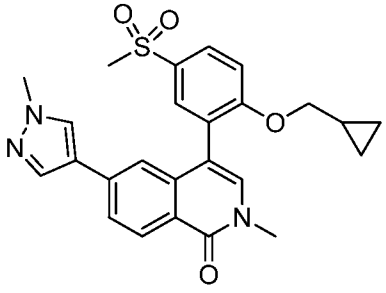
Смесь 2-бром-4-метансульфонилфенола (7.2 г, 29 ммоль), (хлорметил)циклопропана (4.3 г, 32 ммоль) и K_2CO_3 (8 г, 58 ммоль) в ацетоне (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь быстро охлаждали водой (40 мл). Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (2.5 г, 28.6%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.12 (d, J=2.3 Гц, 1 H), 7.84 (dd, J_1 = 2.3 Гц, J_2 = 8.7 Гц, 1 H), 6.97 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.99 (d, J = 6.7 Гц, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 1.23-1.43 (m, 1 H), 0.70 (d, J = 7.9 Гц, 2 H), 0.44 (d, J = 5.4 Гц, 2 H).

Стадия 2: 2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он



Смесь указанного в заголовке соединения Примера 41, стадия 2 (1.4 г, 4.41 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2.24 г, 8.83 ммоль), KOAc (1.08 г, 11.08 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (100 мг, 0.137 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.55 (d, J = 1.5 Гц, 1 H), 8.40 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.71 (d, J = 16.8 Гц, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 1.40 (s, 12 H).

Стадия 3: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

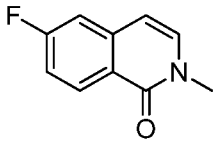


Смесь 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензола (20.8 мг, 0.068 ммоль), 2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)изохинолин-1-она (30 мг, 0.08 ммоль), $NaHCO_3$ (14.28 мг, 0.17 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 0.014 ммоль) в диоксане (2.0 мл) и H_2O (0.5 мл) подвергали воздействию микроволн в атмосфере N_2 при 100°C в течение 30 мин. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (11 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (d, J =8.4 Гц, 1 H), 7.98-8.04 (m, 1 H), 7.89 (d, J=2.4 Гц, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.19-7.21 (m, 1 H), 7.11-7.15 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.83-3.91 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 0.94-1.04 (m, 1 H), 0.30-0.40 (m, 2 H), 0.00-0.12 (m, 2 H). ЖХ-МС: 464.1 $(M+H)^+$.

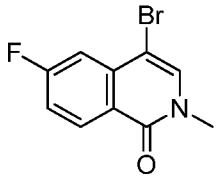
Пример 47: N-[3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

Стадия 1: 6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



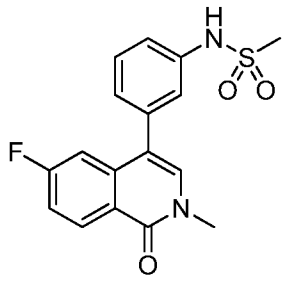
Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (211 мг, 5.27 ммоль) добавляли к 6-фтор-1,2-дигидроизохинолин-1-ону (716 мг, 4.39 ммоль) в безводном DMF (6 мл), охлажденному на ледяной бане. Смесь перемешивали в течение около 30 мин при комнатной температуре и добавляли по каплям метилиодид (0.328 мл, 5.27 ммоль). Через 1 ч, по оценке, реакция должна была быть завершена на около 60%, и добавляли дополнительное количество метилиодида (0.2 мл, 3.2 ммоль). Через около 1 ч к смеси добавляли лед, воду и этилацетат. После экстрагирования этилацетатом, указанное в заголовке соединение (836 мг) получали в виде твердого вещества кремового цвета и использовали без очистки.

Стадия 2: 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Бром (232 мг, 1.45 ммоль, 0.097 мл) в уксусной кислоте (1.0 мл) быстро добавляли по каплям к 6-фтор-2-метилизохинолин-1-ону (283 мг, 1.61 ммоль) в уксусной кислоте (7.0 мл) в атмосфере N_2 и охлаждали на ледяной бане. Ледяную баню удаляли, и густую суспензию перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли лед, воду и этилацетат. Экстрагированием этилацетатом, промывая водным 0.5 н. NaOH, H_2O, насыщенным водным $KHSO_4$ и рассолом, получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества кремового цвета (313 мг), которое использовали без очистки.

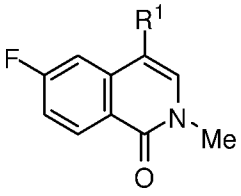
Стадия 3: N-[3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

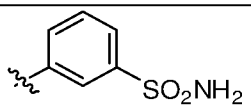
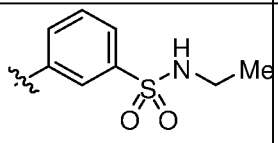
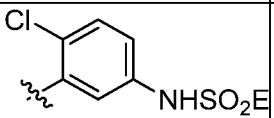


На протяжении около 3 мин N_2 барботировали через смесь 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-она (41 мг, 0.16 ммоль), (3-метансульфонамидофенил)бороновой кислоты (38 мг, 0.18 ммоль), водного 1 М K_3PO_4 (0.3 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 0.016 ммоль) в диоксане (1.2 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн в течение 1 ч при 120^0C. Экперимент проводили способом, аналогичным описанному для Примера 18, стадия 3. Очисткой, используя хроматографию на силикагеле, элюируя 40-80% EA в гексане на протяжении 5 мин и продолжая изократически 80% EA, получали указанное в заголовке соединение (28 мг, 0.08 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета с общим выходом 38% на стадиях 1-3. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 3.06 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 7.15 - 7.22 (m, 2 H), 7.25 - 7.31 (m, 2 H), 7.41 (td, *J*=8.65, 2.65 Гц, 1 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 8.40 (dd, *J*=9.09, 6.06 Гц, 1 H), 9.88 (s, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 347.

Примеры 48-50 в Таблице 8 получали из указанного в заголовке соединения Примера 47, стадия 2, в одну стадию, используя соответствующие фенилбороновую кислоту/сложный эфир, способом, аналогичным описанному в Примере 47, стадия 3 (1 стадия), или в две стадии из соответствующей анилинбороновой кислоты/сложного эфира способом, аналогичным описанному в Примере 47, стадия 3, с последующим сульфонилированием анилина или метансульфонилхлоридом, или этансульфонилхлоридом способом, аналогичным описанному в Примере 41, стадия 4 (2 стадии).

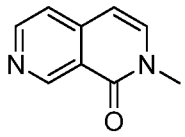
Таблица 8



Пример No.	R^1	Наименование	No. стадий (из Примера No.)	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
48		3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	1	(DMSO-d_6) 3.58 (s, 3 H) 7.11 (dd, *J*=10.61, 2.53 Гц, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 3 H) 7.65 - 7.76 (m, 3 H) 7.87 - 7.93 (m, 2 H) 8.42 (dd, *J*=8.84, 6.06 Гц, 1 H)	333
49		N-этил-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	1	(DMSO-d_6) 1.00 (t, *J*=7.33 Гц, 3 H) 2.81 - 2.89 (m, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 7.09 (dd, *J*=10.36, 2.53 Гц, 1 H) 7.44 (td, *J*=8.65, 2.40 Гц, 1 H) 7.65 (t, *J*=5.68 Гц, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 2 H) 7.82 - 7.90 (m, 2 H) 8.42 (dd, *J*=9.09, 6.06 Гц, 1 H)	361
50		N-[4-хлор-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	2	(DMSO-d_6) 1.22 (t, *J*=7.33 Гц, 3 H) 3.16 - 3.24 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 6.72 (dd, *J*=10.23, 2.40 Гц, 1 H) 7.24 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.59, 2.78 Гц, 1 H) 7.40 (td, *J*=8.72, 2.53 Гц, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.84 Гц, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 8.38 (dd, *J*=8.84, 5.81 Гц, 1 H) 9.86 - 10.28 (m, 1 H)	395, 397

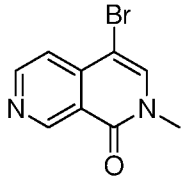
Пример 51: N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид

Стадия 1: 2-метил-2,7-нафтиридин-1-он



Гидрид натрия (2.9 г, 72.5 ммоль, 60% в масле) добавляли порциями к 2H-2,7-нафтиридин-1-ону (3.5 г, 24.0 ммоль) в сухом DMF (50 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли MeI (17.0 г, 118.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl (250 мл) и этилацетат (100 мл). Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = от 100:1 до 10:1) получали указанное в заголовке соединение (0.5 г, 13.1%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.54 (1 H, s), 8.64-8.62 (1 H, d, J = 5.6 Гц), 7.27-7.26 (1 H, d, J = 5.2 Гц), 7.22-7.20 (1 H, d, J = 5.6 Гц), 6.37-6.35 (1 H, d, J = 7.2 Гц), 3.54 (3 H, s).

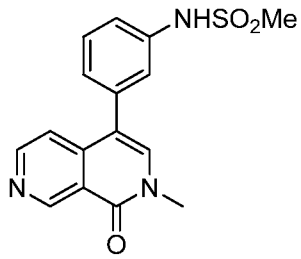
Стадия 2: 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1-он



Бром (1.1 г, 6.87 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли по каплям к 2-метил-2,7-нафтиридин-1-ону (1.1 г, 6.87 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл) при 10-15°C. После перемешивания при 15°C в течение 1 ч смесь концентрировали под вакуумом. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH = от 50:1 до 10:1) получали указанное в заголовке соединение (0.45 г, 27.4%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.61 (1 H, s), 8.86-8.85 (1 H, d, J = 5.6 Гц), 7.62-7.60 (1 H, d, J = 5.6 Гц), 7.56 (1 H, s), 3.63 (3 H, s).

Стадия 3: N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид

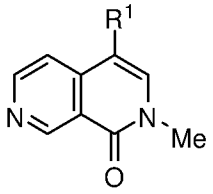


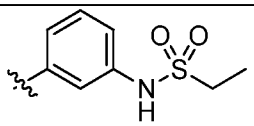
Смесь 4-бром-2-метил-2,7-нафтиридин-1-она (50 мг, 0.21 ммоль), [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислоты (68 мг, 0.31 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.3 мг, 0.021 ммоль) и водного K_3PO_4 (1 M, 0.3 мл, 0.3 ммоль) в диоксане (3 мл) подвергали

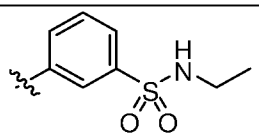
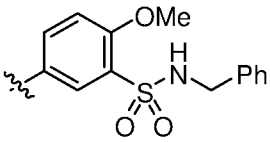
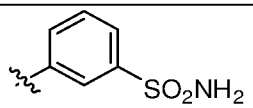
воздействию микроволн при 90°C в течение 40 мин. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 100:1 до 1:1) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (48.1 мг, 69.8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9.56 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 6.4 Гц, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 6.4 Гц, 1 H), 7.51 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.37 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.34 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.26 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H). ЖХ-МС: 330.0 $(M+H)^+$.

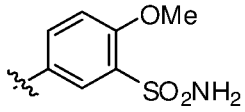
Примеры 52-56 в Таблице 9 получали из указанного в заголовке соединения Примера 51, стадия 2, в одну стадию, используя соответствующие фенилбороновую кислоту/сложный эфир способом, аналогичным описанному в Примере 51, стадия 3.

Таблица 9



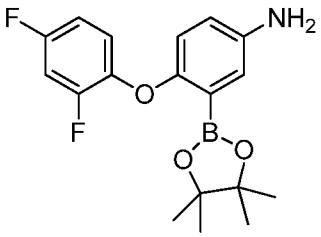
Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
52		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 6.0 Гц, 1 H), 7.48 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.37 (d, J = 6.0 Гц, 1 H), 7.29-7.26 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.21 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.43 (t, J = 7.6 Гц, 3 H)	344

53		N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1 H), 8.73 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.95 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.67-7.62 (m, 2 H), 7.33 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.13-3.12 (m, 2 H), 1.18 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	344
54		N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.72 (s, 1 H), 8.74 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.54 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.27-7.26 (s, 6 H), 7.19 (d, J = 3.2 Гц, 1 H) 7.06 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 4.20 (d, J = 5.2 Гц, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H)	436
55		3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.46 (d, J = 9.2 Гц,1 H), 8.73 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.89-7.88 (m, 3 H), 7.73-7.69 (m, 2 H), 7.39-7.38 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 3.60 (s, 3 H)	316

56		2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 9.44 (s, 1 H), 8.72 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.65-7.63 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.34 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.33 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H)	346

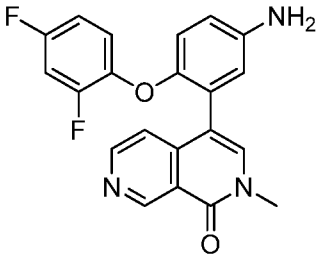
Пример 57: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



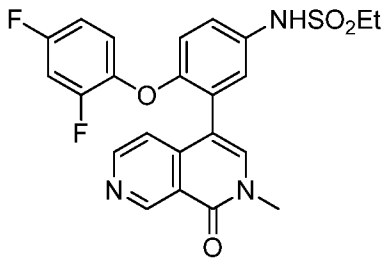
Смесь 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)анилина (300 мг, 1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (518 мг, 2 ммоль), KOAc (300 мг, 3 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (73.2 мг, 0.1 ммоль) в диоксане (6 мл) подвергали воздействию микроволн при 100°C в течение 2 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = от 10:1 до 5:1) получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 56%). ЖХ-МС: 348.0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-он



В течение 5 мин N_2 барботировали через смесь 4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (64.8 мг, 0.187 ммоль), указанного в заголовке соединения Примера 51, стадия 2 (30.0 мг, 0.124 ммоль), K_2CO_3 (51.6 мг, 0.374 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (18.3 мг, 0.025 ммоль) в диоксане (2.0 мл) и воде (0.2 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 100°C в течение 1 ч. Очисткой с помощью препаративной TLC (DCM:MeOH = 20:1, Rf = 0.5) получали указанное в заголовке соединение (25.0 мг, 53%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС: 380.0 $(M+H)^+$.

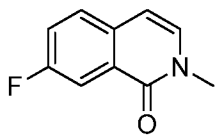
Стадия 3: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид



Этансульфонил хлорид (25.4 мг, 0.198 ммоль) добавляли к 4-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-2-метил-2,7-нафтиридин-1-ону (25.0 мг, 0.066 ммоль) и TEA (20.0 мг, 0.198 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8.5 мг, 27.4%) в виде желтой смолы. ^1H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 9.54 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 4.4 Гц, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 7.09 – 6.99 (m, 2 H), 6.96 - 6.94 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.91 - 6.85 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 472.1 $(M+H)^+$.

Пример 58: N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

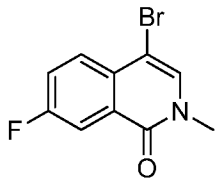
Стадия 1: 7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



В атмосфере N_2 гидрид натрия (710 мг, 29.4 ммоль) добавляли к 7-фтор-2H-изохинолин-1-ону (4 г, 24.55 ммоль) в сухом DMF (40 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин добавляли CH_3I (5.2 г, 36.7 ммоль). Смесь перемешивали при 26°C в

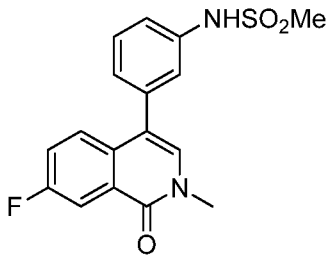
течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl (20 мл), и после экстрагирования этилацетатом очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1) получали указанное в заголовке соединение (2.2 г, 50%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.06 (dd, J_1 = 9.6 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.50 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 5.2 Гц, 1 H), 7.38-7.36 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.48 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.61 (s, 3 H). ЖХ-МС: 178.1 $[M+H]^+$

Стадия 2: 4-бром-7-фтор-2H-изохинолин-1-он



Бром (3.8 г, 24 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) медленно добавляли к смеси 7-фтор-2-метилизохинолин-1-она (4 г, 22.4 ммоль) в уксусной кислоте (8 мл) при 0°C. После перемешивания при 26°C в течение 2 ч смесь выливали в воду (100 мл) и твердое вещество собирали фильтрованием. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1) получали указанное в заголовке соединение (1.4 г, 44%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.11 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 7.84 (dd, J_1 = 9.6 Гц, J_2 = 4.8 Гц, 1 H), 7.49-7.45 (m, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 3.62 (3 H, s). ЖХ-МС: 255.9 $[M+H]^+$.

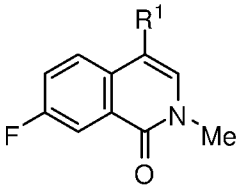
Стадия 3: N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид

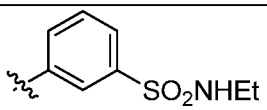
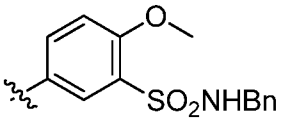


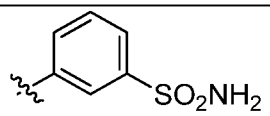
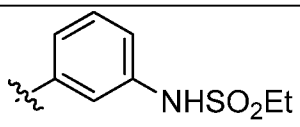
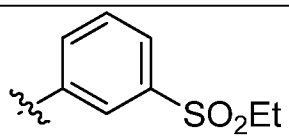
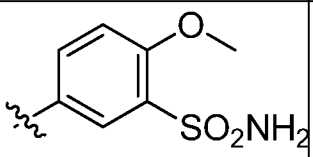
4-Бром-7-фтор-2H-изохинолин-1-он обрабатывали [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислотой способом, аналогичным описанному в Примере 51, стадия 3. Выделением и очисткой также аналогичным способом получали указанное в заголовке соединение (18 мг, 26.5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.17 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.52 (dd, J1 = 8.0 Гц, J2 = 4.0 Гц, 1 H), 7.50-7.45 (m, 1 H), 7.38-7.32 (m, 1 H), 7.31-7.27 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.72 (brs, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). ЖХ-МС: 347.0 $(M+H)^+$.

Примеры 59-64 в Таблице 10 получали из указанного в заголовке соединения Примера 58, стадия 2, используя соответствующие фенилбороновую кислоту/сложный эфир, способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3.

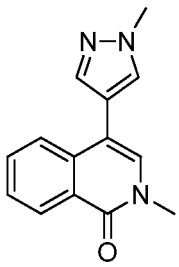
Таблица 10



Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
59		N-этил-3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	($CDCl_3$) 8.17 (dd, J_1 = 9.6 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.93-7.92 (m, 2 H), 7.64-7.63 (s, 2 H), 7.46-7.45 (m, 1 H), 7.36-7.35 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 4.58 (brs, 1 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	361
60		N-бензил-5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид	($CDCl_3$) 8.20 (dd, J_1 = 9.3 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.96 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.54 (dd, J_1 = 8.5 Гц, J_2 = 2.3 Гц, 1 H), 7.47-7.44 (m, 1 H), 7.41-7.36 (m, 1 H), 7.30-7.25 (m, 3 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 8.5 Гц, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.34 (t, J = 6.0 Гц, 1 H), 4.21 (d, J = 6.3 Гц, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H)	453

61		3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	($CDCl_3$) 7.13 (dd, J_1 = 9.6 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.03-7.01 (m, 2 H), 6.84-6.82 (m, 2 H), 6.76-6.74 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.67–6.66 (m, 1 H), 6.58-6.56 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H)	333
62		N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	($CDCl_3$) 8.17 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.53 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 3.6 Гц, 1 H), 7.44 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.28-7.27 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.20 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	361
63		4-(3-этилсульфонилфенил)-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	($CDCl_3$) 1.15 (t, *J*=7.45 Гц, 3 H) 3.38 (q, *J*=7.41 Гц, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 7.52 - 7.57 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 2 H) 7.78 - 7.87 (m, 2 H) 7.91 - 8.03 (m, 3 H)	346
64		5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид	(DMSO-d6) 7.98 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.65-7.61 (m, 2 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.18 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H)	363

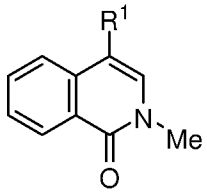
Пример 65: 2-метил-4-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

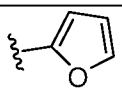
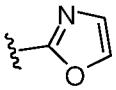
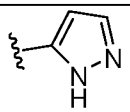
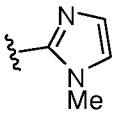


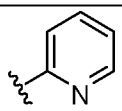
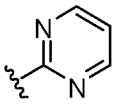
В течение 3 мин N_2 барботировали через смесь 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она (54 мг, 0.23 ммоль), (1-метилпиразол-4-ил)бороновой кислоты (31 мг, 0.25 ммоль), водного 2 M Na_2CO_3 (0.375 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (8 мг, 0.01 ммоль) в 1,4-диоксане (1.5 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 120°C в течение 1 ч. Проводя эксперимент способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, и последовательно хроматографируя на силикагеле два раза, элюируя 15-80% EA в гексане на протяжении 6 мин и продолжая изократически 80% EA, с последующей второй хроматографией 15-100% EA в гексане на протяжении 6 мин и продолжая изократически 100% EA, получали указанное в заголовке соединение (28 мг, 0.12 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета с выходом 51%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.54 (s, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 7.50 (s, 1 H) 7.55 (ddd, *J*=8.02, 5.87, 2.27 Гц, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.70 - 7.80 (m, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 8.31 (d, *J*=7.83 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 240.

Примеры 66-71 в Таблице 11 получали из 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-она аналогичным способом, как в Примере 65, используя коммерчески доступные бороновые кислоты/сложные эфиры, или из коммерчески доступных соединений олова, с использованием стандартных условий реакции типа сочетания Стилле.

Таблица 11

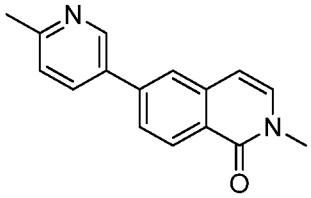


Пример No.	R^1	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
66		4-(фуран-2-ил)-2-метилизохинолин-1-он	(ХЛОРОФОРМ-*d*) 3.61 - 3.70 (m, 3 H) 6.50 - 6.57 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 2 H) 7.69 (ddd, *J*=8.30, 7.03, 1.46 Гц, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H) 8.51 (dd, *J*=8.01, 0.98 Гц, 1 H)	226
67		2-метил-4-(1,3-оксазол-2-ил)изохинолин-1-он	(ХЛОРОФОРМ-*d*) 3.72 (s, 3 H) 7.30 (s, 1 H) 7.56 - 7.61 (m, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.79 (ddd, *J*=8.40, 7.03, 1.37 Гц, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.52 (dd, *J*=8.01, 0.98 Гц, 1 H) 8.93 (d, *J*=8.40 Гц, 1 H)	227
68		2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)изохинолин-1-он	(ХЛОРОФОРМ-*d*) 3.61 - 3.71 (m, 3 H) 6.66 (br. s., 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.57 (t, *J*=7.42 Гц, 1 H) 7.68 (t, *J*=7.52 Гц, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.01 Гц, 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 8.52 (d, *J*=7.81 Гц, 1 H)	226
69		2-метил-4-(1-метилимидазол-2-ил)изохинолин-1-он	(МЕТАНОЛ-d_4) 3.55 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 7.10 (br. s., 1 H) 7.17 (br. s., 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 2 H) 7.71 (t, *J*=7.61 Гц, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H)	240

70		2-метил-4-пиридин-2-илизохинолин-1-он	(МЕТАНОЛ-d_4) 3.69 (s, 3 H) 7.48 (d, *J*=5.86 Гц, 1 H) 7.58 (br. s., 2 H) 7.65 (d, *J*=7.81 Гц, 1 H) 7.71 (t, *J*=7.22 Гц, 1 H) 7.76 - 7.80 (m, 1 H) 7.98 (t, *J*=7.03 Гц, 1 H) 8.42 (d, *J*=7.81 Гц, 1 H) 8.68 (d, *J*=3.32 Гц, 1 H)	237
71		2-метил-4-пиримидин-2-илизохинолин-1-он	(МЕТАНОЛ-d_4) 3.73 (s, 3 H) 7.41 (t, *J*=4.88 Гц, 1 H) 7.59 (t, *J*=7.71 Гц, 1 H) 7.76 (t, *J*=7.71 Гц, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 8.42 (d, *J*=8.20 Гц, 1 H) 8.82 (d, *J*=8.40 Гц, 1 H) 8.90 (d, *J*=4.88 Гц, 2 H)	238

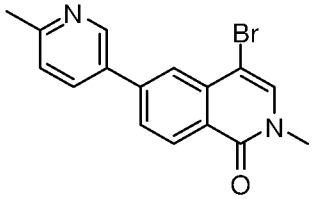
Пример 72: N-[3-[2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1-он



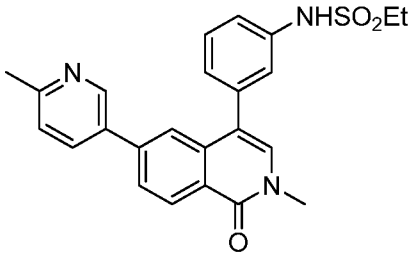
Смесь 6-бром-2-метилизохинолин-1-она (160 мг, 0.67 ммоль), (6-метилпиридин-3-ил)бороновой кислоты (166 мг, 0.32 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (60 мг, 0.08 ммоль) и насыщенного водного $NaHCO_3$ (0.6 мл) в диоксане (6.5 мл) подвергали воздействию микроволн при 110°C в течение 1.5 ч. Очисткой, используя хроматографию на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 2:3), получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 95.2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС**:** 251.2 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-бром-2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1-он



Бром (97 мг, 0.61 ммоль) в уксусной кислоте (0.61 мл) добавляли по каплям к 2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1-ону (160 мг, 0.64 ммоль) в уксусной кислоте (6 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 мин добавляли воду (22 мл), и pH доводили до значения 7-8 1 M NaOH. Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1 до 3:2) получали указанное в заголовке соединение (135 мг, 64.3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 329.0 $(M+H)^+$.

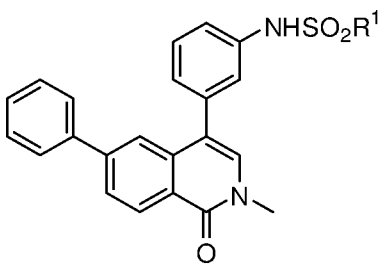
Стадия 3: N-[3-[2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид



Смесь 4-бром-2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)изохинолин-1-она (135 мг, 0.41 ммоль), [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновой кислоты (141 мг, 0.62 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 мг, 0.05 ммоль) и водного 1 M K_3PO_4 (1.03 мл) в диоксане (6 мл) подвергали воздействию микроволн при 100°C в течение 1 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 1:2) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 14.1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.74 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.41 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.96 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.47 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.24 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.19 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 434.1 $(M+H)^+$.

Примеры 73-74 в Таблице 12 получали из 6-бром-2-метилизохинолин-1-она и фенилбороновой кислоты в три стадии способом, аналогичным описанному в Примере 72, стадии 1-3. В Примере 74 [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновая кислота была заменена на [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновую кислоту на стадии 3.

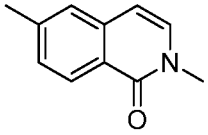
Таблица 12



Пример No.	R^1	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
73	Этил	N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	(DMSO-d_6) 9.94 (brs, 1 H), 8.41 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 7.6 Гц, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 7.42 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.23 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.19 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	419
74	Метил	N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(ХЛОРОФОРМ-*d*) 8.60 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.78 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.72 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.60-7.58 (m, 2 H), 7.49-7.36 (m, 5 H), 7.31 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.26-7.23 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H)	405

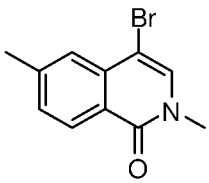
Пример 75: N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 2,6-диметилизохинолин-1-он



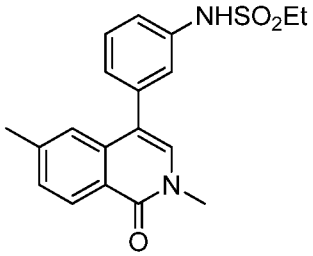
Смесь 6-бром-2-метилизохинолин-1-она (200.0 мг, 0.84 ммоль), метилбороновой кислоты (251.0 мг, 4.2 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (93.0 мг, 0.08 ммоль), K_2CO_3 (232.0 мг, 1.68 ммоль) и H_2O (2 капли) в диоксане (10.0 мл) подвергали воздействию микроволн при 120°C в течение 1 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) получали указанное в заголовке соединение (120.0 мг, 82.8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 174.3 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-бром-2,6-диметилизохинолин-1-он



2,6-Диметилизохинолин-1-он (120.0 мг, 0.60 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) обрабатывали Br_2 (96 мг, 0.6 ммоль) в уксусной кислоте (0.6 мл) при 0°C способом, аналогичным описанному в Примере 72, стадия 2. Выделением также аналогичным способом получали указанное в заголовке соединение (145.0 мг, 82.9%) в виде бело-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.33 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H). ЖХ-МС: 252.1 $(M+H)^+$.

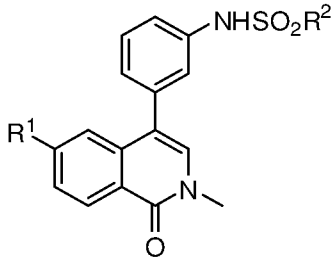
Стадия 3: N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид



4-Бром-2,6-диметилизохинолин-1-он (75.0 мг, 0.30 ммоль), [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновую кислоту (82.0 мг, 0.36 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 мг, 0.03 ммоль) и водный 1 М K_3PO_4 (0.75 мл) в диоксане (4 мл) подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 72, стадия 3. Выделением, также аналогичным способом, получали указанное в заголовке соединение (60.0 мг, 48.1%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.46 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.29-7.27 (m, 2 H), 7.24 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.21 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 357.0 $(M+H)^+$.

Примеры 76-78 в Таблице 13 получали в три стадии аналогичным способом, как в Примере 75, стадии 1-3. В Примерах 76 и 77 этилбороновую кислоту заменяли на метилбороновую кислоту на стадии 1. В Примерах 77 и 78 [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновую кислоту заменяли на [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновую кислоту на стадии 3.

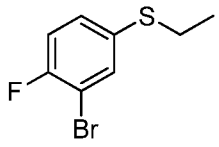
Таблица 13



Пример No.	R^1	R^2	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
76	Этил	Этил	N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	($CDCl_3$) 8.41 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.42 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.38 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.29-7.25 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.67 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 1.19 (t, J = 7.6 Гц, 3 H)	371
77	Этил	Метил	N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	($CDCl_3$) 8.45 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.48 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.38 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.32-7.26 (m, 5 H), 7.04 (s, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 2.70 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.23 (t, J = 7.6 Гц, 3 H)	357
78	Метил	Метил	N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(DMSO-d_6) 9.88 (brs, 1 H), 8.23 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.49-7.45 (m, 2 H), 7.39 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.28-7.24 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)	343

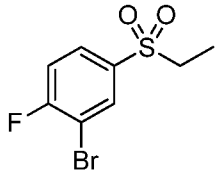
Пример 79: 4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

Стадия 1: 2-бром-4-этилсульфанил-1-фторбензол



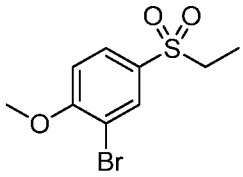
К смеси 3-бром-4-фторбензолтиола (2.07 г, 10 ммоль) и K_2CO_3 (4.14 г, 30 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли EtI (3.12 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, фильтровали, и летучие компоненты удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2.34 г) в виде светло-желтого масла, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): d 7.54 (dd, J_1 = 6.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.05 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 2.91 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.30 (t, J = 7.6 Гц, 3 H).

Стадия 2: 2-бром-4-этилсульфонил-1-фторбензол



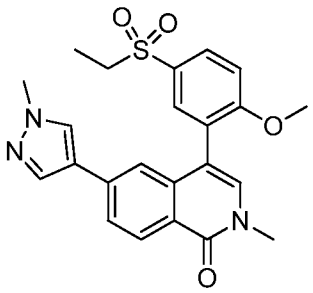
К 2-бром-4-этилсульфанил-1-фторбензолу (2.2 г, 9.36 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли *m*-CPBA (6.47 г, 37.4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли водный насыщенный $Na_2S_2O_3$ (100 мл), и экстракцией CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (1.5 г, 50%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.15 (dd, J_1 = 6.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88-7.85 (m, 1 H), 7.32 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.31 (t, J = 7.6 Гц, 3 H).

Стадия 3: 2-бром-4-этилсульфонил-1-метоксибензол



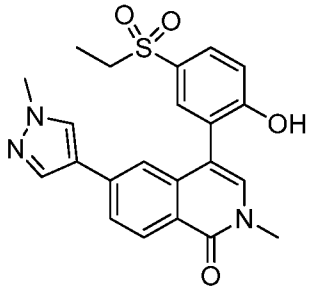
Смесь 2-бром-4-этилсульфонил-1-фторбензола (0.6 г, 2.25 ммоль) и метоксида натрия (1.2 г, 22.2 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду (30 мл), и экстракцией этилацетатом с последующей хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (0.5 г, 79.4%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.08 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.87-7.84 (dd, J_1 = 8.6 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.04 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.11 (q, J = 7.4 Гц, 2 H), 1.30 (t, J = 7.4 Гц, 3 H).

Стадия 4: 4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



В течение 5 мин N_2 барботировали через смесь 2-бром-4-этилсульфонил-1-метоксибензола (300 мг, 1.07 ммоль), указанного в заголовке соединения Примера 46, стадия 2 (300 мг, 0.82 ммоль), K_3PO_4 (435.6 мг, 2.05 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (120.2 мг, 0.16 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (0.8 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 110°C в течение 30 мин. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 100:0 до 20:1) получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 55.7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.03 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.63-7.61 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.15 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 438.1 $(M+H)^+$.

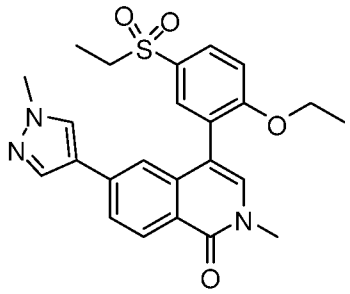
Пример 80: 4-(5-этилсульфонил-2-гидроксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



При -78°C 4 М раствор BBr_3 (2.3 мл, 9.2 ммоль) в CH_2Cl_2 добавляли к указанному в заголовке соединению Примера 79 (200.0 мг, 0.458 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (8 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Экстракцией CH_2Cl_2 и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH = 100:1 до 20:1) получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 36.1%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.39 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.87 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 1.2 Гц, 1 H),

7.18 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.25 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 424.0 $(M+H)^+$.

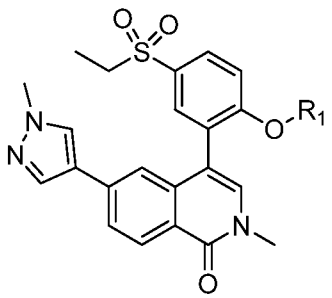
Пример 81: 4-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

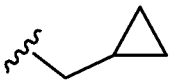
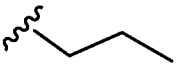


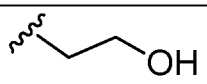
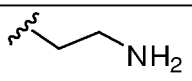
Смесь указанного в заголовке соединения Примера 80 (25.0 мг, 0.059 ммоль), этилиодида (27.7 мг, 0.177 ммоль) и K_2CO_3 (24.5 мг, 0.177 ммоль) в ацетоне (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После экстракции CH_2Cl_2, очисткой с помощью препаративной TLC (PE:EA = 2:1) получали указанное в заголовке соединение (15.8 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.61 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.17 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.3 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 452.1 $(M+H)^+$.

Примеры 82-84 в Таблице 14, указанное в заголовке соединение Примера 80 было O-алкилировано с помощью соответствующего алкилгалида аналогичным способом, как в Примере 81. Пример 85 в Таблице 14 получали в две стадии путем O-алкилирования трет-бутил N-(2-бромэтил)карбамата аналогичным способом, как в Примере 81, с последующим снятием защитной Boc-группы способом, аналогичным описанному в Примере 32.

Таблица 14

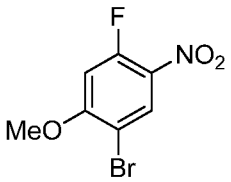


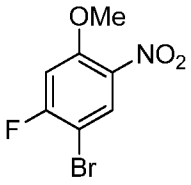
Пример No.	R^1	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)
82		4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	478
83		4-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	466

84		4-[5-этилсульфонил-2-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	($CDCl_3$) 8.51 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.62 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.21 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.91-3.86 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.38-0.35 (m, 2 H), 0.10-0.02 (m, 2 H).	468
85		4-[2-(2-аминоэтокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	(Метанол-d4) 8.38 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.76 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.2 Гц, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 4.46-4.32 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.27 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.25-3.17 (m, 1 H), 3.04-2.96 (m, 1 H), 1.28 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	

Пример 86: N-[2-фтор-4-метокси-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид

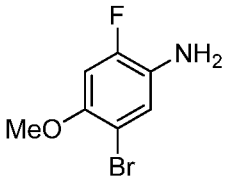
Стадия 1: 1-бром-4-фтор-2-метокси-5-нитробензол и 1-бром-2-фтор-4-метокси-5-нитробензол





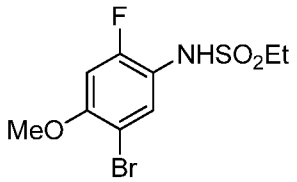
При 0°C метоксид натрия (344 мг, 6.3 ммоль) в сухом MeOH (7 мл) добавляли по каплям к 1-бром-2,4-дифтор-5-нитробензолу (1 г, 4.2 ммоль) в сухом MeOH (18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч и затем нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. После экстракции, очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0 до 10:1) получали смесь двух указанных в заголовке соединений (765 мг, 72.9%) в соотношении около 2:1 в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 249.9 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 5-бром-2-фтор-4-метоксианилин



Цинковую пыль (0.95 г, 14.5 ммоль) добавляли к смеси двух указанных в заголовке соединений со стадии 1 (725 мг, 2.9 ммоль) в смеси 2:1 MeOH:насыщенный водный NH_4Cl (10 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0 до 10:1) получали указанное в заголовке соединение (260 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества, очищенного от соответствующих региоизомеров. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.00 (d, J = 9.6 Гц, 1 H), 6.94 (d, J = 13.2 Гц, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H). ЖХ-МС: 219.9 $(M+H)^+$.

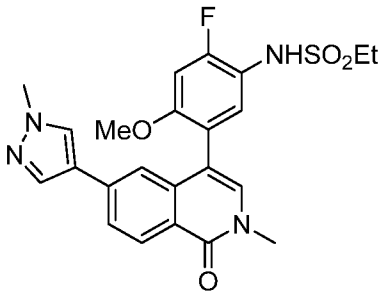
Стадия 3: N-(5-бром-2-фтор-4-метоксифенил)этансульфонамид



При 0°C этансульфонилхлорид (1.4 г, 10.9 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-бром-2-фтор-4-метоксианилина (3.5 г, 24.0 ммоль) в пиридине (1.3 г, 16.4 ммоль) и сухом CH_2Cl_2 (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 ч, экстракцией CH_2Cl_2 и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:0 до 3:1) получали указанное в заголовке соединение (2.5 г, 73.5%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.73 (d, J = 11.6 Гц, 1 H),

6.27 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.10 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.40 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 334.0 $(M+Na)^+$.

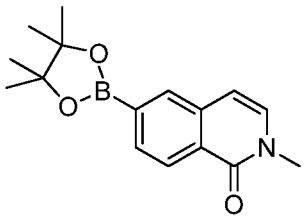
Стадия 4: N-[2-фтор-4-метокси-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид



Смесь N-(5-бром-2-фтор-4-метоксифенил)этансульфонамида (63 мг, 0.20 ммоль), указанного в заголовке соединения Примера 46, стадия 2 (75 мг, 0.21 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (19 мг, 0.03 ммоль) и водного K_3PO_4 (1 М, 0.5 мл, 0.5 ммоль) в диоксане (3 мл) подвергали воздействию микроволн при 100°C в течение 1 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1 до 1:4) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 26.3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.48 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 12.0 Гц, 1 H), 6.37 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.46 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 471.1 $(M+H)^+$.

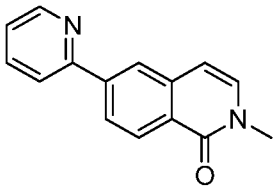
Пример 87: N-[3-(2-метил-1-оксо-6-пиридин-2-илизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он



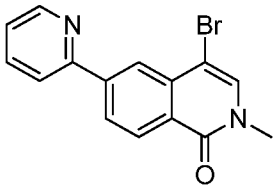
В течение 5 мин N_2 барботировали через смесь 6-бром-2-метилизохинолин-1-она (0.5 г, 2.1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0.8 г, 3.1 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (153.6 мг, 0.21 ммоль) и KOAc (0.51 г, 5.2 ммоль) в диоксане (5 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 110°C в течение 40 мин. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1 до 5:1) получали указанное в заголовке соединение (0.45 г, 75.0%) в виде желтой смолы.

Стадия 2: 2-метил-6-пиридин-2-илизохинолин-1-он



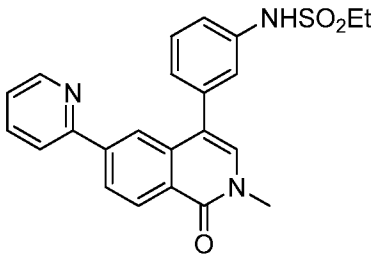
Смесь 2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (420 мг, 1.47 ммоль), 2-бромпиридина (698 мг, 4.42 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (107 мг, 0.15 ммоль) и насыщенного водного $NaHCO_3$ (3.5 мл) в DMSO (25 мл) подвергали воздействию микроволн при 150°C в течение 45 мин. После экстрагирования этилацетатом, очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 3:2) получали указанное в заголовке соединение (160 мг, 46.0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.76 (d, J = 4.8 Гц, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.20 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 8.07 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.85- 7.82 (m, 2 H), 7.34- 7.30 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 6.6 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.64 (s, 3 H). ЖХ-МС: 237.2 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 4-бром-2-метил-6-пиридин-2-илизохинолин-1-он



При 0°C бром (78 мг, 0.49 ммоль) в уксусной кислоте (0.3 мл) добавляли по каплям к 2-метил-6-пиридин-2-илизохинолин-1-ону (115 мг, 0.49 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Экстракцией CH_2Cl_2 и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1～1:1) получали указанное в заголовке соединение (73.0 мг, 47.7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.79 (d, J = 4.4 Гц, 1 H), 8.55 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.19 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.85 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36-7.34 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H). ЖХ-МС: 314.9 $(M+H)^+$.

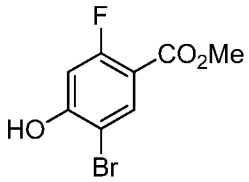
Стадия 4: N-[3-(2-метил-1-оксо-6-пиридин-2-илизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид



В течение 5 мин N_2 барботировали через смесь 4-бром-2-метил-6-пиридин-2-илизохинолин-1-она (48.1 мг, 0.153 ммоль), [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновой кислоты (35.0 мг, 0.153 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (22.3 мг, 0.03 ммоль) и водного 1 М K_3PO_4 (0.38 мл, 0.38 ммоль, 1 М) в диоксане (5 мл), которую затем подвергали воздействию микроволн при 80°C в течение 20 мин. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 1:2) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (2.5 мг, 3.9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.69 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.59 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.23 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 8.15-8.22 (m, 1 H), 8.10 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 2 H), 7.65-7.62 (m, 1 H), 7.50-7.45 (m, 3 H), 7.38-7.30 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.16 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.32 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 420.1 $(M+H)^+$.

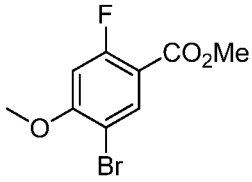
Пример 88: 4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

Стадия 1: 4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



При 0-10°C Br_2 (24 г, 150 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли по каплям к раствору метил 2-фтор-4-гидроксибензоата (25.5 г, 150 ммоль) в уксусной кислоте (600 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (100% DCM) получали указанное в заголовке соединение (32.0 г, 86.5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.03 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 6.68 (d, J = 12.0 Гц, 1 H), 3.86 (s, 3 H). ЖХ-МС: 249.1 $(M+H)^+$.

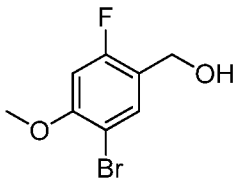
Стадия 2: 5-метил 5-бром-2-фтор-4-метоксибензоат



Метилиодид (10.6 г, 74.9 ммоль) добавляли по каплям к 4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-ону (6.0 г, 24.1 ммоль) и K_2CO_3 (9.98 г, 72.3 ммоль) в MeCN (120 мл). Смесь нагревали при 80°C на протяжении ночи. Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на

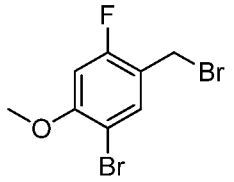
силикагеле (PE:EA = 60:1 до 40:1) получали указанное в заголовке соединение (5.1 г, 80.4%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.15 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.66 (d, J = 12.0 Гц, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H). ЖХ-МС: 263.0 $(M+H)^+$.

Стадия 3: (5-бром-2-фтор-4-метоксифенил)метанол



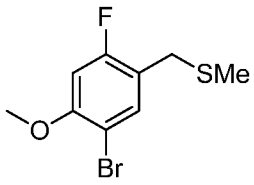
DIBAL-H (45.6 мл, 1 M в толуоле) добавляли по каплям к раствору 5-метил 5-бром-2-фтор-4-метоксибензоата (5.0 г, 19.0 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (300 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч и затем быстро охлаждали MeOH и водой. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали CH_2Cl_2. Фильтрат промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4.18 г, 94.4%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 7.59 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.02 (d, J = 12.4 Гц, 1 H), 5.25 (t, J = 5.6 Гц, 1 H), 4.45 (d, J = 5.6 Гц, 2 H), 3.84 (s, 3 H).

Стадия 4: 1-бром-5-(бромметил)-4-фтор-2-метоксибензол



PBr_3 (4.7 г, 17.4 ммоль) добавляли по каплям к раствору (5-бром-2-фтор-4-метоксифенил)метанола (4.1 г, 17.4 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выливали в ледяную воду. pH доводили до значения 8 насыщенным водным $NaHCO_3$. Экстракцией CH_2Cl_2 получали указанное в заголовке соединение (4.9 г, 94.8%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 7.56 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.65 (d, J = 11.6 Гц, 1 H), 4.46 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H).

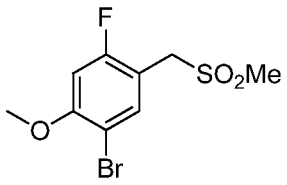
Стадия 5: 1-бром-4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфанилметил)бензол



Тиометоксид (1.19 г, 17.0 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-5-(бромметил)-4-фтор-2-метоксибензола (4.9 г, 16.4 ммоль) в безводном DMF (25 мл) при 0°C. Смесь

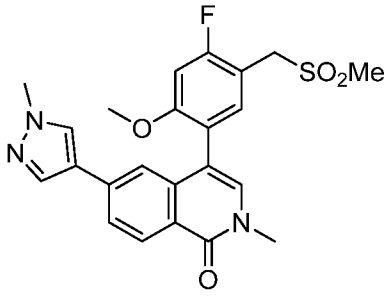
перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и затем выливали в воду (40 мл). Экстракцией этилацетатом получали указанное в заголовке соединение (4.3 г, 99.0%) в виде бесцветного масла, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.50 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.64 (d, J = 11.2 Гц, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.63 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

Стадия 6: 1-бром-4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)бензол



Оксон (20.9 г, 34.1 ммоль) в H_2O (100 мл) добавляли по каплям к раствору 1-бром-4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфанилметил)бензола (4.3 г, 16.2 ммоль) в MeOH (100 мл) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем выливали в воду. Экстрагированием этилацетатом, промывая насыщенным водным Na_2SO_3 (40 мл) и рассолом, получали твердое вещество, которое растирали с 1:10 / EA:MTBE с получением указанного в заголовке соединения (4.40 г, 93.0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.66 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.72 (d, J = 11.2 Гц, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H). ЖХ-МС: 318.9 $(M+Na)^+$.

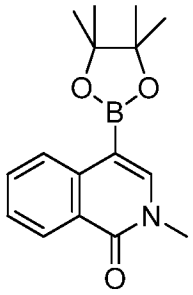
Стадия 7: 4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



1-Бром-4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)бензол (34.0 мг, 0.114 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 46, стадия 2 (50.0 мг, 0.137 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (20.0 мг, 0.027 ммоль) и 1 M водный K_3PO_4 (0.47 мл, 0.47 ммоль) в диоксане (3.0 мл) подвергали воздействию микроволн при 100°C в течение 40 мин. Препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (10.0 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.47 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.42 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.85 (d, J = 12.0 Гц, 1 H), 4.32 (d, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.93 (s, 3 H). ЖХ-МС: 456.1 $(M+H)^+$.

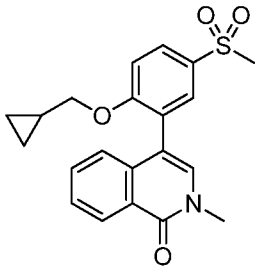
Пример 89: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он



Суспензию 4-бром-2-метилизохинолин-1-она (100 мг, 0.42 ммоль), бис(пинаколато)диборона (214 мг, 0.84 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (31 мг, 0.04 ммоль) и ацетата калия (104 мг, 1.05 ммоль) в диоксане (2 мл) в атмосфере азота нагревали до 90°C в течение 135 минут. Затем суспензию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (8 мл). Смесь промывали водным насыщенным раствором $NaHCO_3$ (8 мл) и рассолом (8 мл). Органическую фазу отделяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (10-90% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 37%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.43 (d, J = 7.9 Гц, 1 H), 8.40 (dd, J = 8.2 Гц, 0.9 Гц, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.65 (ddd, J = 8.2, 8.2, 1.1 Гц, 1 H), 7.46 (t, J = 7.5 Гц, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 1.38 (s, 12H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 286.

Стадия 2: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

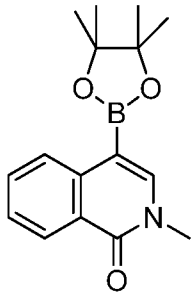


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензол на 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он на N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 0.09 (m, 2 H), 0.29 (m, 1 H), 0.35 (m, 1 H), 0.94 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 7.9 Гц, 1 H),

7.37 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1 H), 8.30 (d, J = 8.1 Гц, 1H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 384.

В качестве альтернативы, 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он может быть получен, как описано ниже.

Стадия 1: 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он



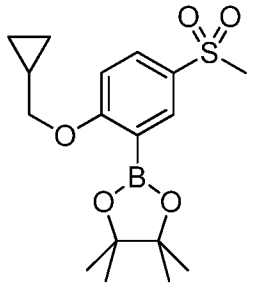
Смесь 4-бром-2-метилизохинолин-1-она (8.0 г, 33.6 ммоль), бис(пинаколато)диборона (17.1 г, 67.2 ммоль), KOAc (6.6 г, 67.2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (3.1 г, 3.36 ммоль) и X-Phos (1.6 г, 3.36 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (6.0 г, 62%) в виде твердого вещества.

Стадия 2: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 1 (5.0 г, 17.5 ммоль), 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензола (6.4 г, 21 ммоль), K_3PO_4 (9.3 г, 43.9 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1.4 г, 1.75 ммоль) в диоксане/воде (100 мл / 10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (EA:DCM = 1:4). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате твердое вещество перекристаллизовывали из DCM/MTBE (1:1, 50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4.0 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (dd, J_1 = 8.0 Гц, J_2 = 0.8 Гц, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 1.02-0.98 (m, 1 H), 0.44-0.38 (m, 2 H), 0.11-0.09 (m, 2 H). ЖХ-МС: 384.1 $(M+H)^+$.

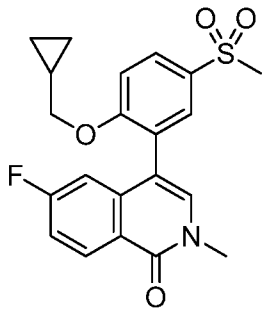
Пример 90: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 1, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензол на 4-бром-2-метилизохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 0.46 (m, 2 H), 0.60 (m, 2 H), 1.24 (m, 1 H), 1.35 (s, 12H), 3.02 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 6.0, 2 H), 6.91 (d, J = 8.7 Гц, 1 H), 7.92 (dd, J = 8.7, 2.5 Гц, 1 H), 8.15 (d, J = 2.4 Гц, 1H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 353.

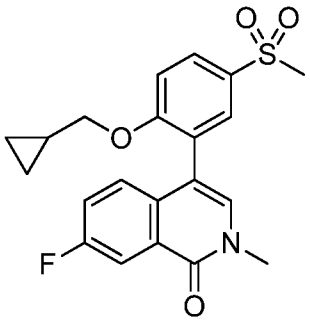
Стадия 2: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, заменяя указанное в заголовке соединение Примера 47, стадия 2, на 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он и 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 0.12 (m, 2 H), 0.32 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.99 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.97 (m, 2 H), 6.82

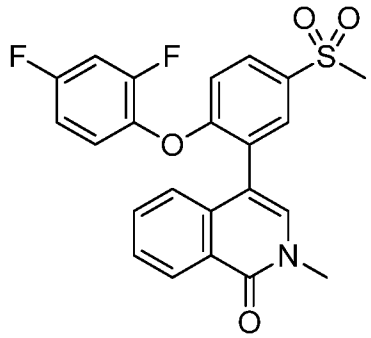
(dd, J = 10.5, 2.4 Гц, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 2.3 Гц, 1 H), 7.98 (dd, J = 8.74, 2.4 Гц, 1 H), 8.36 (dd, J = 8.9, 6.1 Гц, 1H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 402.

Пример 91: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, заменяя указанное в заголовке соединение Примера 58, стадия 2, на 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он и 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 0.10 (m, 2 H), 0.30 (m, 1 H), 0.39 (m, 1 H), 0.94 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.95 (m, 2 H), 7.24 (dd, J = 9, 5.3 Гц, 1 H), 7.38 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.81 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.96 (m, 2H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 402.

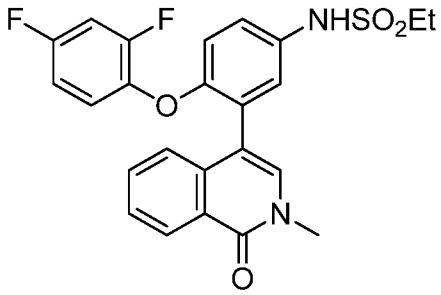
Пример 92: 4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, заменяя 1-(2-бром-4-метилсульфонилфенокси)-2,4-дифторбензол на 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он на N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 3.27 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H),

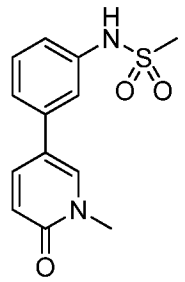
7.03 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.48 (m, 1 H), 7.54 (t, J = 7.5, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.69 (m, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.1, 1H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 442.

Пример 93: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 18, стадия 3, заменяя N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид на 4-бром-2-метилизохинолин-1(2H)-он и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он на N-бензил-2-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 1.23 (t, J = 7.3 Гц, 3 H), 3.13 (q, J = 7.8 Гц, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 6.95 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.28 (m, 3 H), 7.51 (m, 2 H), 7.65 (t, J = 6.9 Гц, 1 H), 8.26 (d, J = 0.8 Гц, 1 H), 9.83 (s, 1H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 471.

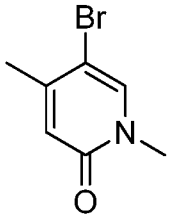
Пример 94: N-[3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Смесь 5-бром-1-метилпиридин-2-она (100 мг, 0.532 ммоль), [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислоты (171.1 мг, 0.798 ммоль), KOAc (130.0 мг, 1.326 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (38.9 мг, 0.05 ммоль) в диоксане/H_2O (2 мл/0.5 мл) перемешивали при 90°C в течение 20 мин. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (30.0 мг, 20%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.65-7.60 (dd, J_1 = 7.6 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.54 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.41 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.17 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.86 (brs, 1 H), 6.67 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 279.

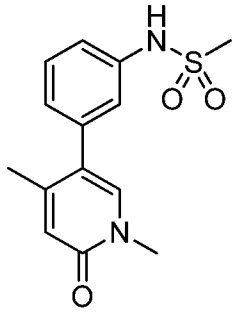
Пример 95: N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-1,4-диметилпиридин-2-он



К раствору 5-бром-4-метилпиридин-2-ола (1.12 г, 6.0 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли NaH (288.0 мг, 12.0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли метилиодид (1.7 г, 12.0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный NH_4Cl (100 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.0 г, 83.3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.44 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 202.

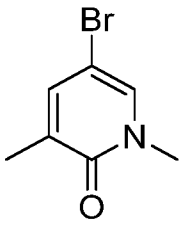
Стадия 2: N-[3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



5-Бром-1,4-диметилпиридин-2-он обрабатывали [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислотой способом, аналогичным описанному в Примере 94, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.43 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.20 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 293.

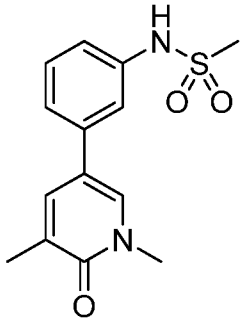
Пример 96: N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 1 получали способом, аналогичным описанному в Примере 95, стадия 1, используя 5-бром-3-метилпиридин-2-ол вместо 5-бром-4-метилпиридин-2-ола с получением 5-бром-1,3-диметилпиридин-2-она. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): 7.30 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.26 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 202.

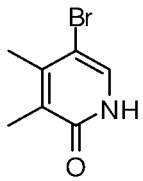
Стадия 2: N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



5-Бром-1,3-диметилпиридин-2-он обрабатывали [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислотой способом, аналогичным описанному в Примере 94, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц): 9.74 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.37 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 293.

Пример 97: N-[3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид

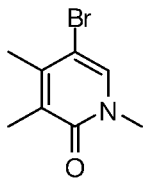
Стадия 1: 5-бром-3,4-диметил-1H-пиридин-2-он



К смеси 5-бром-3,4-диметилпиридин-2-амина (0.6 г, 3.0 ммоль), H_2SO_4 (98%, 1.62 мл) и H_2O (18 мл) добавляли раствор $NaNO_2$ (243.6 мг, 4.2 ммоль) в H_2O (1.6 мл) по каплям при 0°C. Затем смесь перемешивали при 31°C в течение 30 минут и фильтровали. Полученное в результате твердое вещество промывали водой с получением указанного в

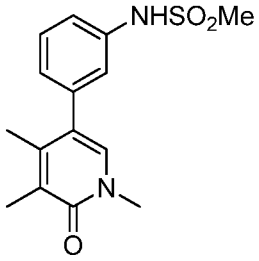
заголовке соединения (375.0 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.48 (s, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 202.

Стадия 2: 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2-он



К раствору 5-бром-3,4-диметил-1H-пиридин-2-она (402.0 мг, 2.0 ммоль) в безводном THF (20 мл) добавляли NaH (96.0 мг, 2.4 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (568.0 мг, 4.0 ммоль), и реакцию перемешивали при 32°C в течение 3 ч. Затем добавляли насыщенный водный NH_4Cl (100 мл), и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (350.0 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.38 (s, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 216.

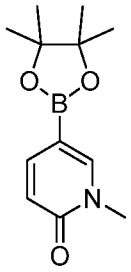
Стадия 3: N-[3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



5-Бром-1,3,4-триметилпиридин-2-он обрабатывали [3-(метансульфонамидо)фенил]бороновой кислотой способом, аналогичным описанному в Примере 94, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.42 (s, 1 H), 7.39 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.05 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H), 2.06 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 307.

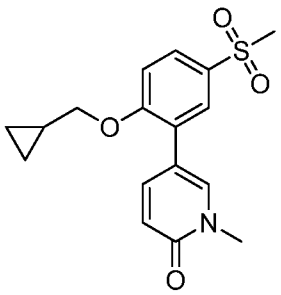
Пример 98: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он



Раствор 5-бром-1-метилпиридин-2-она (200.0 мг, 1.06 ммоль), бис(пинаколато)диборона (410.0 мг, 1.61 ммоль), ацетата калия (270 мг, 2.67 ммоль) и Pd (dppf)Cl_2 (80 мг, 0.11 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч под воздействием микроволн. Смесь фильтровали, промывали водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические вещества высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (59.0 мг, 23.6%). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 236.

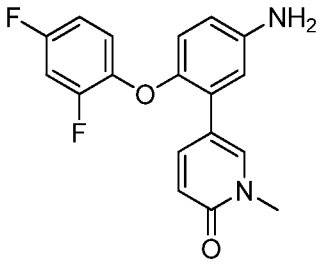
Стадия 2: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



1-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он обрабатывали 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензолом способом, аналогичным описанному в Примере 94, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.68-765 (m, 2 H), 7.03 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.66 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 1.28-1.25 (m, 1 H), 0.69-0.65 (m, 2 H), 0.34-0.38 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 334.

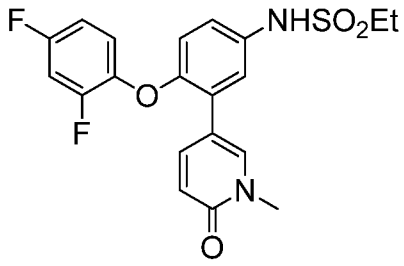
Пример 99: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-1-метилпиридин-2-он



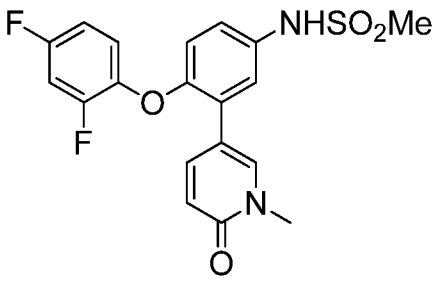
Смесь указанного в заголовке соединения, стадия 1 в Примере 57 (100 мг, 0.289 ммоль), 5-бром-1-метилпиридин-2-она (45.27 мг, 0.240 ммоль), K_3PO_4 (127.6 мг, 0.60 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг, 0.027 ммоль) в диоксане/H_2O (4/0.5 мл) перемешивали при 100°C в течение 40 мин под воздействием микроволн. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA =1:2) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 76%). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 328.

Стадия 2: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид



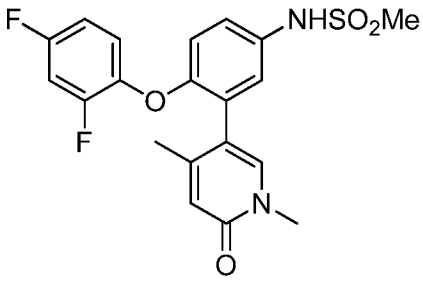
К раствору 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-1-метилпиридин-2-она (30 мг, 0.09 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли TEA (27.3 мг, 0.27 ммоль) и $EtSO_2Cl$ (35.39 мг, 0.27 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Добавляли воду (4 мл), и смесь экстрагировали DCM (4 мл x 3). Органический слой концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 26%) в виде светло-желтой смолы. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ7.68-7.66 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.13-7.10 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.00-6.92 (m, 2 H), 6.84-6.86 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.73 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.41 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 421.

Пример 100: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



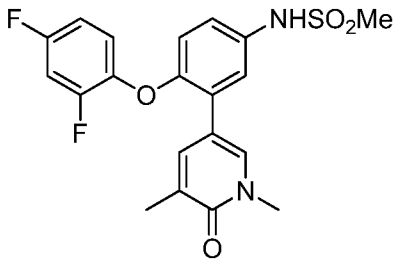
Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 99, заменяя метансульфонилхлорид на этансульфонил хлорид на стадии 2, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой смолы. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.64-7.62 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 4.8 Гц, 1 H), 7.13-7.12 (m, 1 H), 6.69-6.95 (m, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 6.79 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.62 (d, J = 9.4 Гц, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 407.

Пример 101: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 100, заменяя 5-бром-1,4-диметилпиридин-2-он на 5-бром-1-метилпиридин-2-он на стадии 1, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.21-7.16 (m, 4 H), 6.95-6.93 (m, 2 H), 6.86-6.80 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 421.

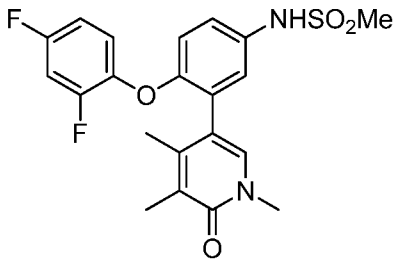
Пример 102: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 100, заменяя 5-бром-1,3-диметилпиридин-2-он на 5-бром-1-метилпиридин-2-он, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.53 (s, 2 H), 7.40 (s., 1 H),

7.31 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.17 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 6.99-6.90 (m, 2 H), 6.87-6.80 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 421.

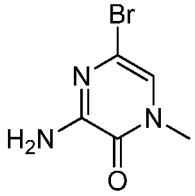
Пример 103: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 100, заменяя 5-бром-1,3,4-триметилпиридин-2-он на 5-бром-1-метилпиридин-2-он, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 7.65 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.58 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.05-7.01 (m, 2 H), 6.94-6.91 (m, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+18+H)^+$ 453.

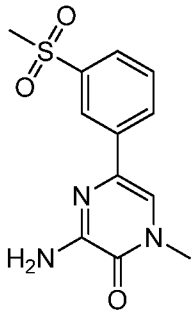
Пример 104: 3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиразин-2-он

Стадия 1: 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он



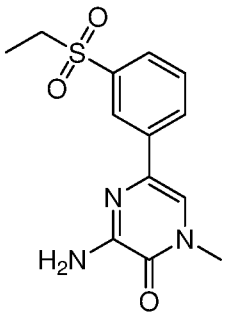
Раствор 3,5-дибром-1-метилпиразин-2-она (500.0 мг, 2.46 ммоль), NH_3H_2O (5.0 мл) в диоксане (30.0 мл) нагревали при 105°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (300.0 мг, 79.0%), которое использовали без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 204.

Стадия 2: 3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиразин-2-он



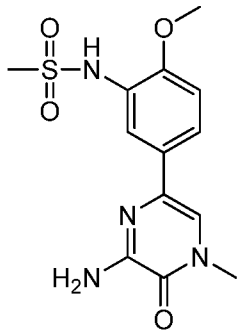
Раствор 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-она (81.0 мг, 0.4 ммоль), (3-метилсульфонилфенил)бороновой кислоты (120.0 мг, 0.6 ммоль), Cs_2CO_3 (391.0 мг, 1.2 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (20.0 мг, 0.017 ммоль) в диоксане (20.0 мл) и воде (2.0 мл) перемешивали при 95°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (20.0 мг, 18%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 400 МГц): δ 8.35 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.80 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.66 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.93 (brs, 2 H), 3.50 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H).. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 280.

Пример 105: 3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиразин-2-он



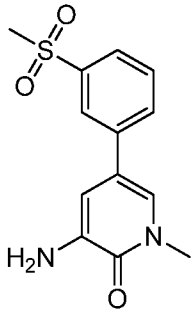
Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 104, стадия 2, заменяя (3-этилсульфонилфенил)бороновую кислоту на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 400 МГц): δ 8.30 (t, J = 1.6 Гц, 1 H), 8.11 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.90 (brs, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 3.29 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 294.

Пример 106: N-[5-(6-амино-4-метил-5-оксопиразин-2-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид



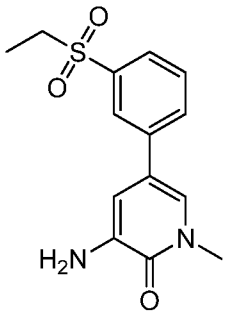
Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 104, стадия 2, заменяя [3-(метансульфонамидо)-4-метоксифенил]бороновую кислоту на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6 400 МГц): δ 8.91 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.61 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.88-6.64 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.95 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 325.

Пример 107: 3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиридин-2-он



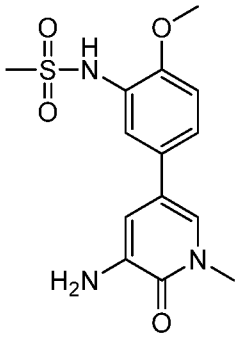
Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 104, стадия 2, заменяя 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2-он на 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.06 (t, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.89-7.85 (m, 2 H), 7.67 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Гц ,1 H), 7.03 (d, J = 2.4 Гц ,1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 279.

Пример 108: 3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он



Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 105, заменяя 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2-он на 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.01 (t, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.88-7.83 (m, 2 H), 7.68 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Гц ,1 H), 7.03 (d, J = 2.4 Гц ,1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.26 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.25 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 293.

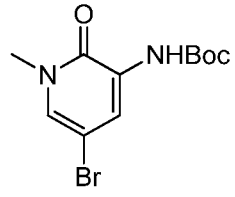
Пример 109: N-[5-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид



Соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, заменяя 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2-он на 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 7.53 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.34 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.18 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.09 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.96 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 324.

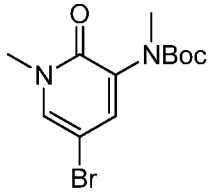
Пример 110: N-[2-метокси-5-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид

Стадия 1: трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)карбамат



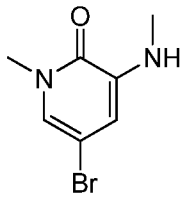
К раствору 3-амино-5-бром-1-метилпиридин-2-она (404.0 мг, 2.0 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли $(Boc)_2O$ (654.0 мг, 3.0 ммоль), Et_3N (606.0 мг, 6.0 ммоль) по каплям и DMAP (123.0 мг, 1.0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 30°C, быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (50 мл), экстрагировали EA (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 2:1) получали неочищенное указанное в заголовке соединение (400.0 мг) в виде твердого вещества зеленого цвета, которое переносили на следующую стадию. ЖХ-МС $(M-55)^+$ 247.

Стадия 2: трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)-N-метилкарбамат



К раствору трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)карбамата (150.0 мг, неочищенный) в DMF (10 мл) добавляли NaH (60.0 мг, 1.5 моль, 60% в масле) порциями при 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли по каплям CH_3I (231.0 мг, 1.5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Реакцию быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (15 мл), экстрагировали EA (20 мл), промывали рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120.0 мг, неочищенное) в виде твердого вещества зеленого цвета, которое сразу использовали на следующей стадии без очистки.

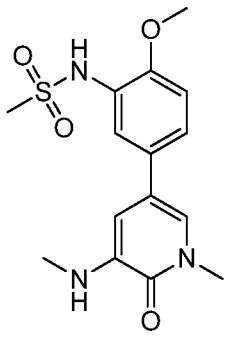
Стадия 3: 5-бром-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он



К раствору трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)-N-метилкарбамата (94.8 мг, неочищенное) в DCM (10 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 M) по каплям с перемешиванием при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре собирали. Фильтрат доводили до pH = 9 насыщенным водным $NaHCO_3$, экстрагировали этилацетатом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества зеленого цвета, которое объединяли с фильтрационным осадком с получением указанного в заголовке

соединения (43.2 мг). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ 6.74 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.18 (d, J =2.4 Гц, 1 H), 5.15 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.83 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 217.

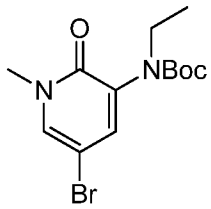
Стадия 4: N-[2-метокси-5-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, заменяя указанное в заголовке соединение со стадии 3 на 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц): δ 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.38 (dd, J_1 = 8.8, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.52 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.88 (s, 3 H).. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 338.

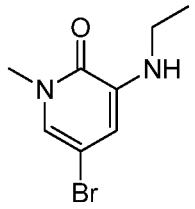
Пример 111: N-[5-[5-(этиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид

Стадия 1: трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)-N-этилкарбамат



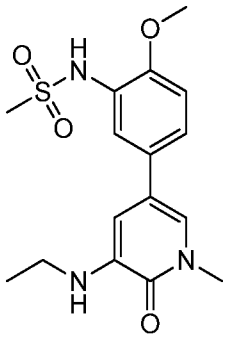
К раствору указанного в заголовке соединения из Примера 110, стадия 1, (150.0 мг, неочищенное) в DMF (10 мл) добавляли NaH (60.0 мг, 1.5 ммоль, 60% в масле) порциями при 0°C и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли иодэтан (234.0 мг, 1.5 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Смесь затем быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (15 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл), промывали рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120.0 мг, неочищенное) в виде твердого вещества светло-зеленого цвета, которое переносили далее без очистки.

Стадия 2: 5-бром-3-(этиламино)-1-метилпиридин-2-он



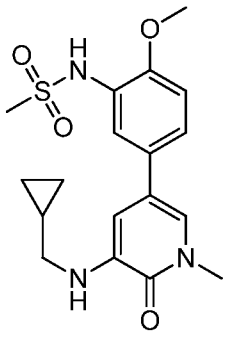
К раствору трет-бутил N-(5-бром-1-метил-2-оксопиридин-3-ил)-N-этилкарбамата (99.0 мг, неочищенное) в DCM (10 мл) добавляли HCl/диоксан (1 мл, 4 М) по каплям с перемешиванием при 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 30°C. Затем смесь фильтровали, и осадок на фильтре собирали. Фильтрат доводили до pH = 9 насыщенным водным $NaHCO_3$, экстрагировали EA (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества светло-зеленого цвета, которое объединяли с фильтрационным осадком с получением указанного в заголовке соединения (46.0 мг), которое переносили далее без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ 6.72 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.20 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 231.

Стадия 3: N-[5-[5-(этиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид



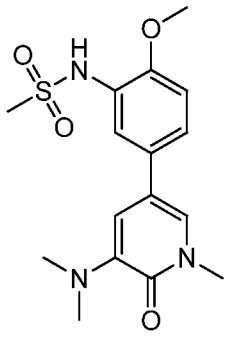
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 106, заменяя указанное в заголовке соединение со стадии 2 на 3-амино-5-бром-1-метилпиразин-2-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ 7.63 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 6.16 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_1 = 2.4 Гц, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.82-6.80 (m, 1 H), 6.39 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.19 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 1.32 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 352.

Пример 112: N-[5-[5-(циклопропилметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид



К раствору соединения из Примера 109 (64.6 мг, 0.2 ммоль) в MeOH (3 мл) и AcOH (0.3 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (14.0 мг, 0.2 ммоль) по каплям с перемешиванием при 30°C. Добавляли порциями $NaBH_3CN$ (24.5 мг, 0.4 моль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Реакционную смесь затем быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (5 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10.0 мг, 13.2%) в виде твердого вещества светло-зеленого цвета. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц): δ 7.55 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.36 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1 H), 7.16-7.07 (m, 2 H), 6.61 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.05 (s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.21-1.14 (m, 1 H), 0.64-0.56 (m, 2 H), 0.35-0.28 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 378.

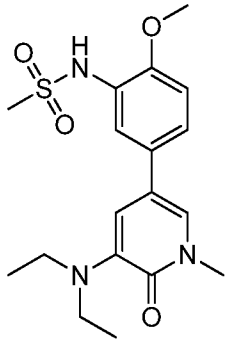
Пример 113: N-[5-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид



К раствору соединения из Примера 109 (64.6 мг, 0.2 ммоль) в MeOH (3 мл) и AcOH (0.3 мл) добавляли HCHO (30.0 мг, 1.0 ммоль) по каплям с перемешиванием при 30°C. Добавляли порциями $NaBH_3CN$ (61 мг, 1.0 моль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 30°C. Реакционную смесь затем быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (5 мл), экстрагировали EtOAc (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:3) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 43%) в виде твердого вещества светло-зеленого цвета. ^{1}H ЯМР

(Метанол-d4, 400 МГц): δ 7.54 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.47 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 2.4, J_2 = 8.4 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.04 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H), 2.86 (s, 6 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 352.

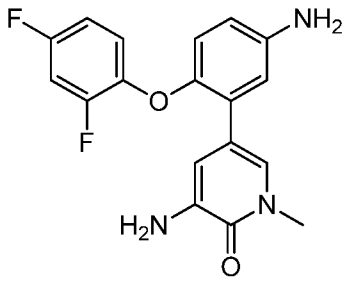
Пример 114: N-[5-[5-(диэтиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 113, заменяя ацетальдегид на формальдегид. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц): δ 7.55 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.49 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2=2.4 Гц, 1 H), 7.17-7.11 (m, 1 H), 7.06 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.34 (m, 4H), 2.97 (s, 3 H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 6 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 380.

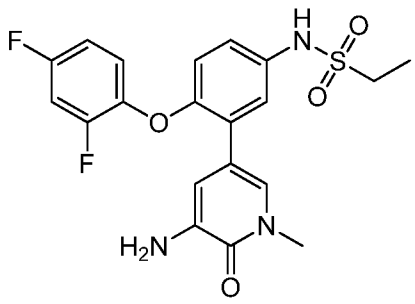
Пример 115: N-[3-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 3-амино-5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-1-метилпиридин-2-он



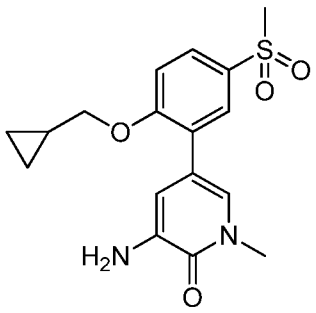
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 получали способом, аналогичным описанному в Примере 107, заменяя указанное в заголовке соединение Примера 57, стадия 1, на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 344.

Стадия 2: N-[3-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



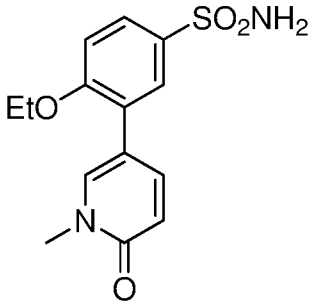
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 99, стадия 2. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц) δ 9.78 (s, 1 H), 7.45-7.39 (m, 1 H), 7.23-7.22 (m, 2 H), 7.14 (dd, J_1 = 7.2 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.10-7.02 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 2.0 Гц , 1 H), 3.49 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.21 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 436.

Пример 116: 3-амино-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 107, заменяя указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1, на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.11 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.02 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.84 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 1.31-1.27 (m, 1 H), 0.68 (q, J = 5.6 Гц, 2 H), 0.37 (q, J =5.2 Гц, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 349.

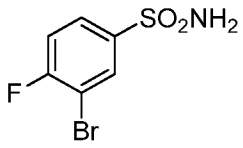
Пример 117: 4-этокси-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид



Смесь указанного в заголовке соединения Примера 98, стадия 1 (40 мг, 0.17 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 8%) и 3-бром-4-этоксибензол-1-сульфонамида (48 мг, 0.17 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (880 мкл) и насыщенном растворе бикарбоната (водн.) (220 мкл). Смесь нагревали до 95°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 60 мин. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита, пробку промывали дополнительным 1,4-диоксаном (1 мл), и объединенный фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 1.33 (t, *J*=6.9, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 4.15 (q, *J*=6.9, 2 H), 6.45 (d, *J*=9.4 Гц, 1 H), 7.20-7.23 (m, 3 H), 7.64 (dd, *J*=2.6, 9.4 Гц, 1 H), 7.72-7.74 (m, 2 H), 7.89 (d, *J*=2.6 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 309.

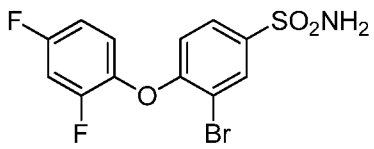
Пример 118: 4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид

Стадия 1: 3-бром-4-фторбензолсульфонамид



Раствор 3-бром-4-фторбензолсульфонил хлорида (1 г, 3.3 ммоль, чистота 90%) перемешивали при 0°C в THF (15 мл) и DCM (5 мл), обрабатывали водным гидроксидом аммония (28%) путем добавления по каплям на протяжении 15 мин. После перемешивания при 0°C в течение 210 мин смесь подкисляли (pH = 1) добавлением 1 н. HCl (водн). После того, как смесь концентрировали под вакуумом почти досуха, ее обрабатывали водой (50 мл), ультразвуком в течение 3 мин и фильтровали. После того, как осадок на фильтре последовательно промывали водой (50 мл) и гексанами (100 мл), его высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (503 мг, 60%) в виде белого твердого вещества, которое переносили далее без очистки. ЖХ-МС $(M-H)^-$ = 253.

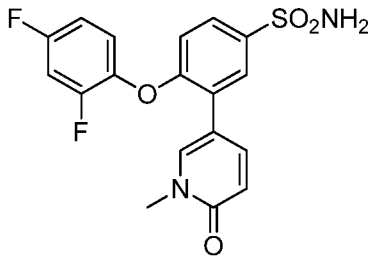
Стадия 2: 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)бензолсульфонамид



Раствор 3-бром-4-фторбензолсульфонамида (400 мг, 1.6 ммоль) и 2,4-дифторфенола (228 мг, 1.76 ммоль) в DMSO (16 мл) обрабатывали карбонатом цезия (1 г, 3.2 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 120°C в течение 20 мин с помощью

микроволнового излучения (стандартное). Смесь обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г ISCO, 30% EtOAc в гексанах, 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 58%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M-H)^-$ = 362.

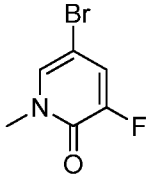
Стадия 3: 4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид



3-Бром-4-(2,4-дифторфенокси)бензолсульфонамид (1 экв., 62 мг), указанное в заголовке соединение Примера 98, стадия 1 (40 мг, 0.17 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 8%) в 1,4-диоксане (880 мкл) и насыщенный раствор бикарбоната (водн.) (220 мкл) подвергали взаимодействию при 105°C в течение 30 мин способом, аналогичным описанному в Примере 117. Обработкой и препаративной ВЭЖХ, также аналогичным образом, получали указанное в заголовке соединение (12 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ3.51 (s, 3 H), 6.49 (d, *J*=9.4, 1 H), 4.15 (q, *J*=6.9, 2 H), 6.45 (d, *J*=9.4 Гц, 1 H), 7.20-7.23 (m, 3 H), 7.64 (dd, *J*=2.6, 9.4 Гц, 1 H), 7.72-7.74 (m, 2 H), 7.89 (d, *J*=2.6 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 393.

Пример 119: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он

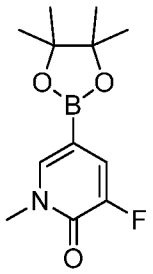
Стадия 1: 5-бром-3-фтор-1-метилпиридин-2-он



Смесь 5-бром-3-фторпиридин-2-ола (1 г, 5.2 ммоль), иодметана (356 мг, 5.7 ммоль) и K_2CO_3 (1.4 г, 10.4 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь обрабатывали водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл).

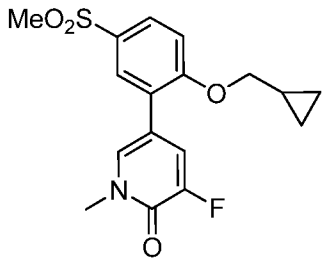
Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 93%) в виде белого твердого вещества, которое переносили далее без очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 207$.

Стадия 2: 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он



Смесь 5-бром-3-фтор-1-метилпиридин-2-она (1 г, 4.9 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2.5 г, 9.8 ммоль), KOAc (1.2 г, 12.3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (286 мг, 8%) суспендировали в 1,4-диоксане (15 мл). После продувания реакционной виалы азотом в течение 5 мин, смесь в закрытой виале перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь обрабатывали водой (70 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темного остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г ISCO, градиент 05-75% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (682 мг, 55%) в виде красновато-коричневого твердого вещества.

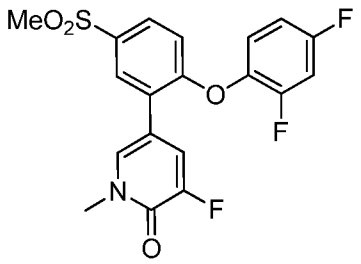
Стадия 3: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он



3-Фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он (40 мг, 0.16 ммоль), 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол (49 мг, 0.16ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 10%) в 1,4-диоксане (880 мкл) и насыщенный раствор бикарбоната (водн.) (220 мкл) подвергали взаимодействию, обрабатывали и очищали способом, аналогичным описанному в Примере 117. Указанное в заголовке соединение (22 мг, 46%) получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 0.31 - 0.42 (m, 2 H) 0.53 - 0.63 (m, 2 H) 1.17 - 1.34 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H)

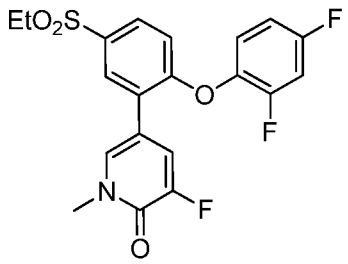
3.58 (s, 3 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.72 - 7.79 (m, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.88 - 7.93 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 351.

Пример 120: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 119, стадия 2 (40 мг, 0.16 ммоль), 1-(2-бром-4-метилсульфонилфенокси)-2,4-дифторбензол (58 мг, 0.16ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 10%) в 1,4-диоксане (880 мкл) и насыщенный раствор бикарбоната (водн.) (220 мкл) подвергали взаимодействию, обрабатывали и очищали способом, аналогичным описанному в Примере 117. Указанное в заголовке соединение (26 мг, 46%) получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 3.25 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 8.00 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 410.

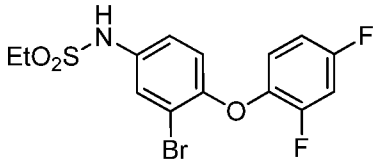
Пример 121: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 119, стадия 2 (40 мг, 0.16 ммоль), 1-(2-бром-4-этилсульфонилфенокси)-2,4-дифторбензол (60 мг, 0.16ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг, 10%) в 1,4-диоксане (880 мкл) и насыщенный раствор бикарбоната (водн.) (220 мкл) подвергали взаимодействию, обрабатывали и очищали способом, аналогичным описанному в Примере 117. Указанное в заголовке соединение (18 мг, 27%) получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 1.13 (t, J=7.33 Гц, 3 H) 3.34 (q, J=7.33 Гц, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 6.92 - 6.98 (m, 1 H) 7.19 - 7.27 (m, 1 H) 7.50 - 7.61 (m, 2 H) 7.76 - 7.84 (m, 2 H) 7.92 - 7.96 (m, 1 H) 7.97 - 8.01 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 424.

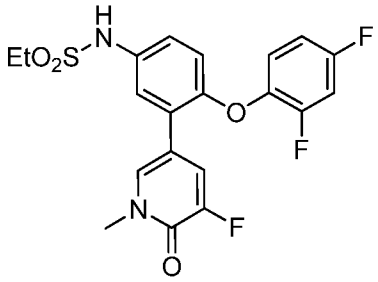
Пример 122: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



Этилсульфонилхлорид (177 мг, 1.4 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору 3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)анилина (328 мг, 1.1 ммоль) и пиридина (178 мкл), 2.2 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере азота. После того, как смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи, ее обрабатывали 1 н. HCl (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (430 мг, 99%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества, которое переносили далее без очистки. ЖХ-МС $(M-H)^-$ = 391.

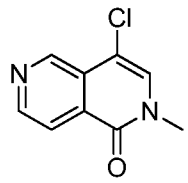
Стадия 2: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид



N-[3-Бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид (77 мг, 0.2 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 119, стадия 2 (50 мг, 0.2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (14 мг, 10%) в 1,4-диоксане (1 мл) и насыщенный раствор бикарбоната (водн.) (333 мкл) подвергали взаимодействию, обрабатывали и очищали способом, аналогичным описанному в Примере 117. Указанное в заголовке соединение (31 мг, 27%) получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 1.22 (t, J=7.3, 3 H) 3.11 (q, J=7.3 Гц, 2 H) 3.55 (s, 3 H) 6.86 (d, J=8.6 Гц, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 1 H) 7.13 - 7.23 (m, 2 H) 7.26 (d, J=2.8 Гц, 1 H) 7.35 - 7.52 (m, 1 H) 7.60 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 9.48 - 9.96 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 439.

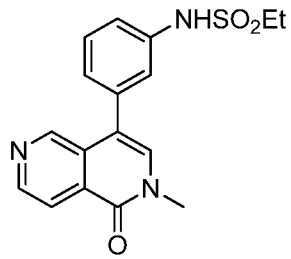
Пример 123: N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 4-хлор-2-метил-2,6-нафтиридин-1-он



N-хлорсукцинимид (0.8 г, 6.2 ммоль) добавляли порциями к раствору 2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (1.0 г, 6.2 ммоль) в ацетонитриле (25 мл), который затем нагревали при 65°C в течение 18 ч. Экстракцией этилацетатом и очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1~1:1) получали указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0.6 г, 56%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.29 (s, 1 H), 8.81 (d, J = 3.6 Гц, 1 H), 8.21 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 3.63 (s, 3 H). ЖХ-МС: 195.0 (M+H)+.

Стадия 2: N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

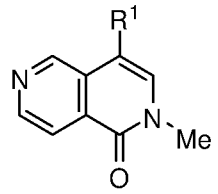


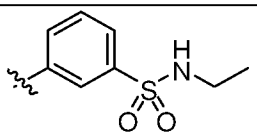
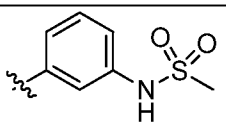
Смесь 4-хлор-2-метил-2,6-нафтиридин-1-она (50.0 мг, 0.26 ммоль), [3-(этилсульфониламино)фенил]бороновой кислоты (88.0 мг, 0.38 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (15.3 мг, 0.026 ммоль) и K_3PO_4 (190 мг, 0.9 ммоль) в диоксане (3 мл) и воды (0.5 мл) подвергали воздействию микроволн при 120°C в течение 2 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 10:1 до 1:1) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (5.9 мг, 6.8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.99 (brs, 1 H), 8.71 (d, J = 6.0 Гц, 1 H), 8.39 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.41-7.40 (m, 1 H), 7.36 (dd, J_1 = 8.0 Гц, J_2 = 1.2 Гц, 1 H), 7.29 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.35 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 344.1 $(M+H)^+$.

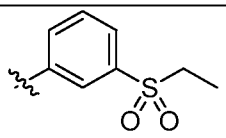
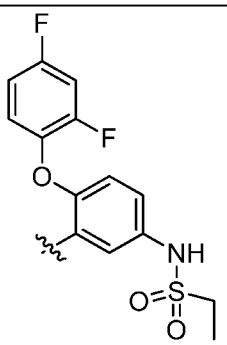
Примеры 124-126 в Таблице 15 получали из указанного в заголовке соединения Примера 123, стадия 1, используя соответствующую фенилбороновую кислоту/сложный эфир, способом, аналогичным описанному в Примере 123, стадия 2. Пример 127 в Таблице 15 получали в две стадии из указанного в заголовке соединения Примера 123, стадия 1, и указанного в заголовке соединения Примера 57, стадия 1, путем сочетания сложного эфира анилинбороновой кислоты способом, аналогичным описанному в

Примере 123, стадия 1, за исключением того, что температуру повышали от 120°C до 150°C и NMP использовали вместо диоксана (стадия 1), с последующим сульфонилированием анилина способом, аналогичным описанному в Примере 57, стадия 3 (стадия 2).

Таблица 15

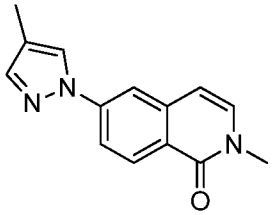


Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
124		N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	(Метанол-d4) 8.86 (d, J = 0.8 Гц, 1 H), 8.70 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 8.28 (dd, J_1 = 5.6 Гц, J_2 = 0.8 Гц, 1 H), 7.98-7.95 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.98 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	344
125		N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид	(CD_3OD) 8.98 (s, 1 H), 8.70 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.34 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H)	330

126		4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-2,6-нафтиридин-1-он	(CD_3OD) 9.02 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.57 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.93 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.85 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.33 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.29 (t, J = 7.6 Гц, 3 H)	329
127		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	(CD_3OD) 9.02 (s, 1 H), 8.78 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.57 (d, J = 5.2 Гц, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.93 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.85 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.33 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.29 (t, J = 7.6 Гц, 3 H)	472

Пример 128: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он

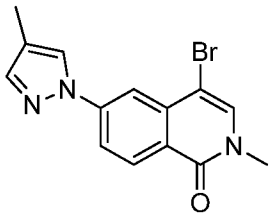
Стадия 1: 2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он



6-Бром-2-метилизохинолин-1-он (300.0 мг, 1.27 ммоль), 4-метил-1H-пиразол (210.0 мг, 2.54 ммоль), CuI (30.0 мг, 0.127 ммоль) и K_2CO_3 (360.0 мг, 2.54 ммоль) в NMP (3.0 мл) подвергали воздействию микроволн при 195°C в течение 5 ч. Экстракцией этилацетатом с последующей хроматографией на силикагеле (PE:EA = 5:1) получали указанное в заголовке соединение со стадии 1 (160.0 мг, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 2.0

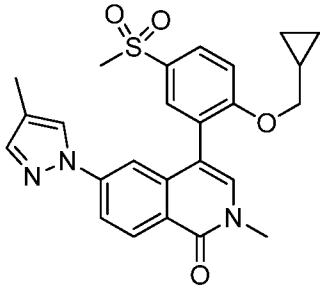
Гц, 1 H), 7.74 (dd, J1 = 8.8 Гц, J2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.52 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.19 (s, 3 H). ЖХ-МС: 240.0 (M+H)+.

Стадия 2: 4-бром-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он



Бром (94 мг, 0.59 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли по каплям к раствору 2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-она (140.0 мг, 0.583 ммоль) в уксусной кислоте (4 мл) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 мин и быстро охлаждали водой (10 мл). pH доводили до значения около 7-8 водным 1 M NaOH. Экстракцией этилацетатом с последующей очисткой, используя хроматографию на силикагеле (PE:EA = 1:1) получали указанное в заголовке соединение со стадии 2 (120.0 мг, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 8.06 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 (dd, J1 = 8.8 Гц, J2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H). ЖХ-МС: 319.8 (M+H)+.

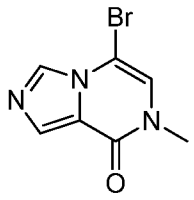
Стадия 3: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он



4-Бром-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он (40.0 мг, 0.126 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (53.2 мг, 0.152 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (200.0 мг, 0.05 ммоль) и водный 1 M K_3PO_4 (0.38 мл, 0.38 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали в микроволнах при 100°C в течение 1 ч. Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (15.0 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.57 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.00 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.12 (s, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.96-3.83 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.01-0.94 (m, 1 H), 0.38-0.28 (m, 2 H), 0.08-0.02 (m, 2 H). ЖХ-МС: 464.1 (M+H)+.

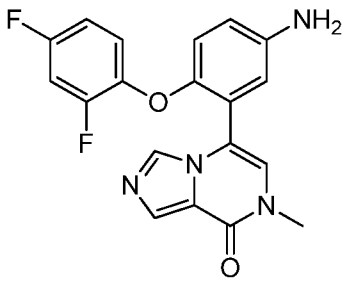
Пример 129: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



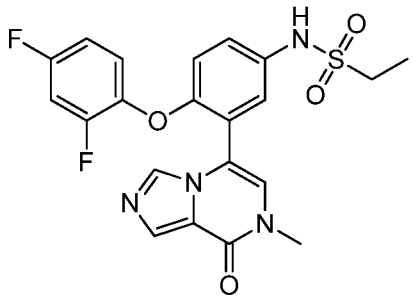
К раствору 5-бром-1-метилпиразин-2-она (500.0 мг, 2.65 ммоль) и (*p*-толилсульфонил)метил изоцианида (573.0 мг, 2.94 ммоль) в THF (4 мл) добавляли суспензию NaH (235.0 мг, 5.9 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C в атмосфере N_2. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, смесь перемешивали при 30°C в течение еще 1.5 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали H_2O (20 мл) при 0°C, и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Органические фазы объединяли, промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (300.0 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.06 (d, J=4.4 Гц ,1 H), 6.61 (s, 1 H), 3.48 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 228.

Стадия 2: 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



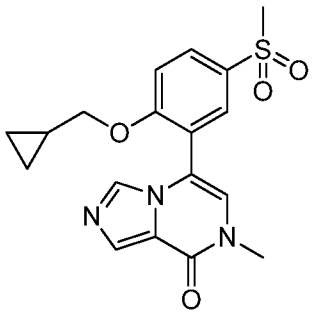
Раствор 5-бром-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-она (114.0 мг, 0.5 ммоль), указанного в заголовке соединения Примера 57, стадия 1 (208.0 мг, 0.6 ммоль), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (37.0 мг, 0.05 ммоль), $NaHCO_3$ (126.0 мг, 1.5 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали под воздействием микроволн при 110°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов. Растворитель выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц) δ 7.94 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 6.93-6.82 (m, 2 H), 6.79-6.74 (m, 4 H), 6.41 (s, 1 H), 3.50 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 369.

Стадия 3: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид



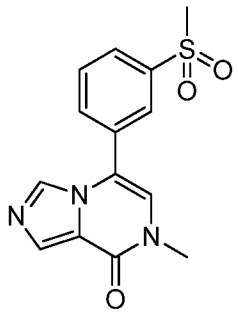
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 99, стадия 2, заменяя указанное в заголовке соединение со стадии 2 на указанное в заголовке соединение Примера 99, стадия 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.57 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.30 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4, 1 H), 7.20-7.16 (m, 1 H), 6.99-6.87 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.55 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.13 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.39 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 461.

Пример 130: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



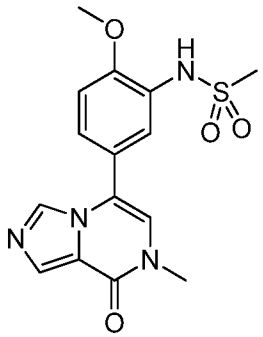
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 129, стадия 2, заменяя 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на 4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.08 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 3.97 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 1.15-1.02 (m, 1 H), 0.59-0.49 (m, 2 H), 0.26 -0.17 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 374.

Пример 131: 7-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-он



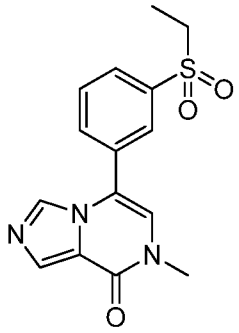
Раствор соединения из Примера 129, стадия 1 (80 мг, 0.35 ммоль), (3-метилсульфонилфенил)бороновой кислоты (77 мг, 0.6 ммоль), Na_2CO_3 (106 мг, 1 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (30.0 мг) в диоксане (3 мл) и воде (0.5 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20.0 мг, 20%). ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 400 МГц): δ 8.70-8.65 (m, 1 H), 8.30-8.20 (m, 2 H), 8.16 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.88 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 304.

Пример 132: N-[2-метокси-5-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид



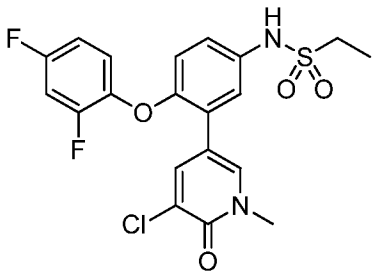
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 131, заменяя [3-(метансульфонамидо)-4-метоксифенил]бороновую кислоту на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 400 МГц): δ 8.81 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.28 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 349.

Пример 133: 5-(3-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



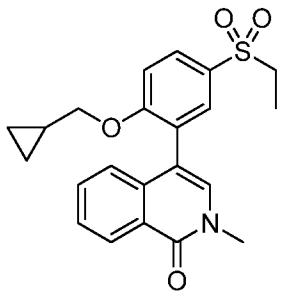
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 131, заменяя (3-этилсульфонилфенил)бороновую кислоту на (3-метилсульфонилфенил)бороновую кислоту, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц): δ 8.83 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 8.05 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.89 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.31 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.28 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 318.

Пример 134: N-[3-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



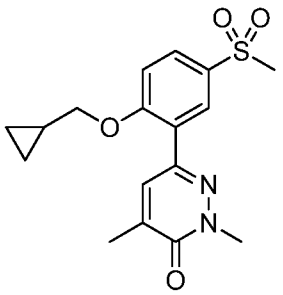
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 3-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 455.

Пример 135: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



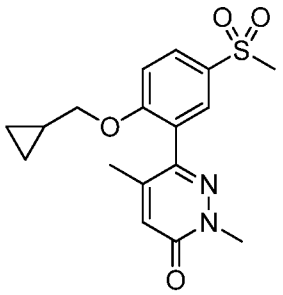
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 89, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензол. ЖХ-МС (M+H)+ 398.

Пример 136: 6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,4-диметилпиридазин-3-он



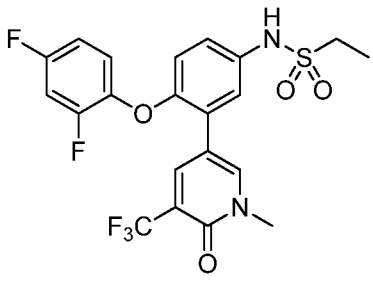
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 90, заменяя 6-хлор-2,4-диметилпиридазин-3-он на 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 349.

Пример 137: 6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметилпиридазин-3-он



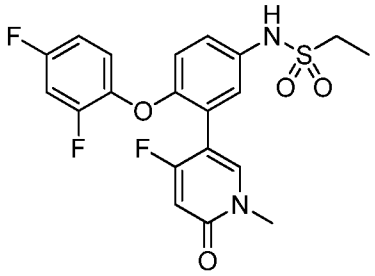
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 90, заменяя 6-хлор-2,5-диметилпиридазин-3-он на 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 349.

Пример 138: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид

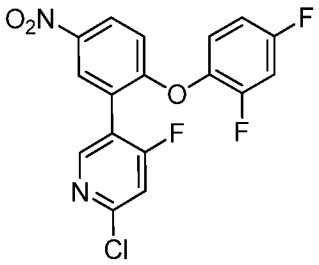


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 489.

Пример 139: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

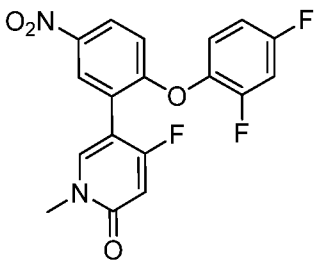


Стадия 1: 2-хлор-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фторпиридин



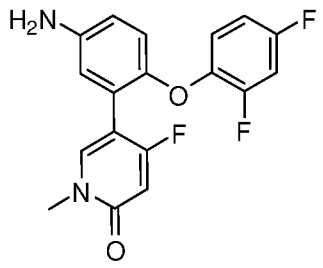
Смесь 2-хлор-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (170 мг, 0.66 ммоль), 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-нитробензола (326 мг, 0.98 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (30 мг, 5%) и трициклогексилфосфина (280 мг, 10%) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и водном 1 М K_3PO_4 (2 мл). Смесь нагревали до 70°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 45 мин. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита, и пробку целита промывали EtOAc (~ 50 мл). Фильтрат промывали водой (2 x 30 мл), рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (12 г ISCO, градиент 05-75% EtOAc в гексанах) с получением свободного основания целевого соединения, 2-хлор-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фторпиридина, в виде желтого твердого вещества (144 мг, 57%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 381$.

Стадия 2: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-он



Смесь 2-хлор-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фторпиридина (140 мг, 0.37 ммоль), KOH (62 мг, 1.11 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (17 мг, 5%) и XPhos (18 мг, 10%) суспендировали в 1,4-диоксане (1.9 мл) и воде (316 мкл). После продувания реакционной виалы азотом в течение 5 мин, смесь в закрытой виале перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры, ее обрабатывали 1 н. HCl (водн.) (1 мл) и EtOAc (5 мл). Двухфазную смесь фильтровали через короткую пробку целита, и пробку целита промывали EtOAc (~ 50 мл). Фильтрат промывали водой (2 x 30 мл), рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением оранжевого твердого вещества, 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фторпиридин-2-ола (ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 363). После разбавления твердого вещества DMF (2.4 мл), его обрабатывали K_2CO_3 (112 мг) и MeI (23 мкл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч, смесь обрабатывали водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г ISCO, градиент 05-95% EtOAc в гексанах) с получением целевого соединения, 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-она, в виде рыжевато-коричневого твердого вещества (95 мг). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 377.

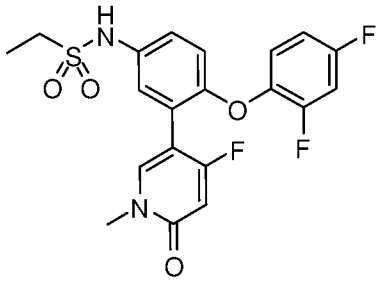
Стадия 3: 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-он



Смесь 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитрофенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-она (90 мг, 0.24 ммоль), хлорида аммония (26 мг, 0.48 ммоль), железного порошка (67 мг, 1.2 ммоль) суспендированную в THF (500 мкл), воде (180 мкл) и этаноле (500 мкл), нагревали до 100°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита, и пробку целита

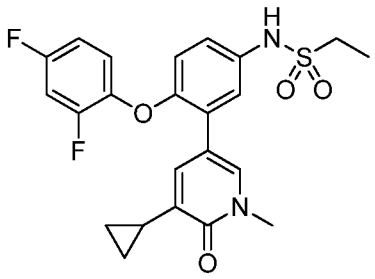
промывали нагретым (50°C) MeOH (~ 10 мл). Полученный в результате фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением целевого соединения, 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-она (75 мг, 90%). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 347. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки.

Стадия 4: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид



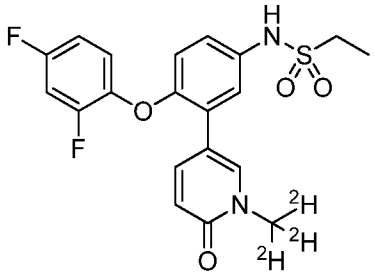
Этилсульфонилхлорид (177 мг, 1.4 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору 5-[5-амино-2-(2,4-дифторфенокси)фенил]-4-фтор-1-метилпиридин-2-она (72 мг, 0.21 ммоль) и пиридина (50 мкл, 0.63 ммоль) в дихлорметане (500 мкл) при 0°C в атмосфере азота. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч, после этого ее обрабатывали 1 н. HCl (3 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г ISCO, градиент 0-10% MeOH в дихлорметане) с получением целевого соединения, N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида (66 мг, 72%), в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ 1.18 - 1.26 (m, 3 H), 3.07 - 3.16 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 6.22 - 6.33 (m, 1 H), 6.82 - 6.93 (m, 1 H), 7.01 - 7.16 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 2 H), 7.38 - 7.49 (m, 1 H), 7.95 - 8.05 (m, 1 H), 9.77 - 9.87 (s, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 439.

Пример 140: N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



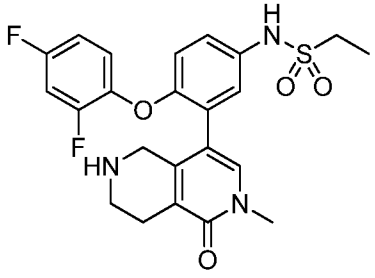
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 3-циклопропил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 461.

Пример 141: N-{4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-($^2H_3$)метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил}этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 1-($^2H_3$)метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+$ 424.

Пример 142: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

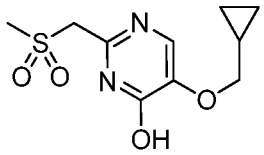


Указанное в заголовке соединение Примера 127 (240 мг, 0.5 ммоль) гидрировали (50 psi) при комнатной температуре в безводном EtOH (30 мл) в течение 18 ч, применяя PtO_2 (0.1 г). Очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 16.7%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 7.36 (s., 1 H), 7.23 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.14 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.06-

6.96 (m, 2 H), 6.91-6.86 (m, 2 H), 3.83-3.49 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.16-2.89 (m, 2 H), 3.08 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.55 (t, J = 6.0 Гц, 2 H), 2.55 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 476.

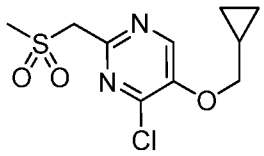
Пример 143: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ол



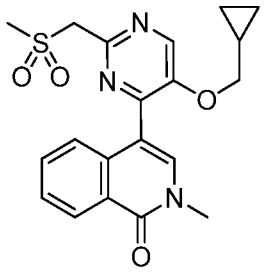
К указанному в заголовке соединению Примера 152, стадия 1 (5.00 г, 31.6 ммоль), в THF (50 мл) при 0°C добавляли NaH (1.26 г, 31.6 ммоль, 60% в минеральном масле). Этилформиат (2.57 г, 34.76 ммоль) добавляли при 0°C, и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли по каплям предварительно смешанный раствор 2-(метилсульфонил)-этанимидамида (6.44 г, 47.4 ммоль) и EtONa (4.3 г, 63.2 ммоль) в этаноле (50 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч, охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли под вакуумом. Воду (50 мл) добавляли к остатку, и pH доводили до значения 5 с помощью 1 M HCl. Полученный в результате осадок собирали и промывали водой (100 мл), этанолом (50 мл) и метанолом (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1.9 г, выход: 23.4%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц) δ 11.49 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.49 (s, 2 H), 3.63 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 1.14-1.10 (m, 1 H), 0.52-0.49 (m,2 H), 0.27-0.24 (m, 2 H). ЖХ-МС: 259.0 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин



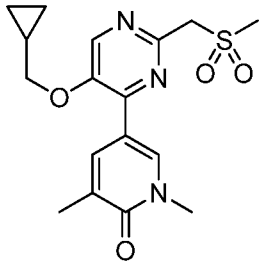
К указанному в заголовке соединению со стадии 1 (1.9 г, 7.36 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли Me_4NCl (1.6 г, 14.72 ммоль) и $POCl_3$ (6.8 г, 44.16 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. После концентрирования под вакуумом, остаток экстрагировали EA. Растиранием с метанолом (20 мл) получали указанное в заголовке соединение (1 г, выход: 49.3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.60 (s, 1 H), 5.50 (s, 2 H), 3.85 (d, J = 6.8 H z, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 1.31-1.28 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.39-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 277.1 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



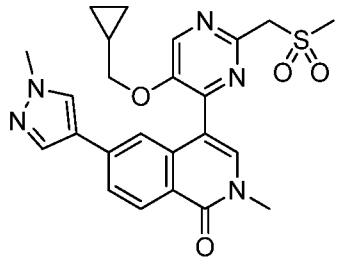
Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (100 мг, 0.36 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1 (124 мг, 0.43 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (27 мг, 0.03 ммоль) и K_3PO_4 (154 мг, 0.72 ммоль) в диоксане (5 мл) и воду (5 капли) продували N_2 и нагревали до 70°C в течение 18 ч. После концентрирования под вакуумом, остаток очищали, используя хроматографию на силикагеле с последующей препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (61.7 мг, 42.7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц) δ 8.29 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.69-7.65(m, 3 H), 7.53(t, J= 7.2 Гц, 1 H), 7.44 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.76 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.26 (s, 3 H), 0.94-0.88 (m, 1 H), 0.35-0.31 (m, 2 H), 0.10-0.08 (m, 2 H). ЖХ-МС: 400.1 $(M+1)^+$.

Пример 144: 5-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 143, стадия 2, подвергали взаимодействию с 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном способом, аналогичным описанному в Примере 143, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 3.86 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.29-1.27 (m, 1 H), 0.72-0.67 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2 H). ЖХ-МС: 364.1$(M+1)^+$.

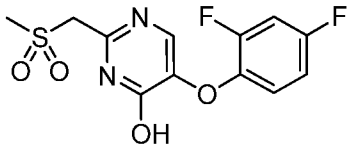
Пример 145: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение Примера 143, стадия 2, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 46, стадия 2, способом, аналогичным описанному в Примере 143, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц) δ 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.5 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.85-3.80 (m, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 0.88-0.87 (m, 1 H), 0.30-0.25 (m, 2 H), 0.07-0.04 (m, 2 H). ЖХ-МС: 480.2 $(M+1)^+$.

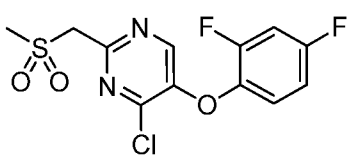
Пример 146: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ол



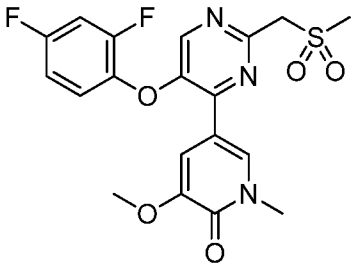
К перемешанной суспензии NaH (960 мг, 24 ммоль, 60% в минеральном масле) в безводном THF (33 мл) добавляли этилформиат (1.8 г, 24.3 ммоль) и 2-(2,4-дифторфенокси)уксусной кислоты этиловый эфир (4.3 г, 19.9 ммоль) в безводном THF (10 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч, и затем нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOH (50 мл) и добавляли 2-(метилсульфонил)-этанимидамид (3.0 г, 22.1 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После концентрирования под вакуумом, добавляли воду (50 мл) и pH доводили до значения 5 уксусной кислотой. После экстрагирования EA, остаток растворяли в EA (20 мл) и добавляли PE (150 мл). Полученный в результате осадок (3.0 г, неочищенный) собирали в виде серого твердого вещества с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 317.1 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 4-хлор-5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин



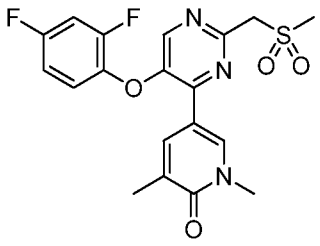
К указанному в заголовке соединению со стадии 1 (3.0 г) и $N(CH_3)_4Cl$ (1.6 г, 14.2 ммоль) в безводном MeCN (30 мл) добавляли по каплям $POCl_3$ (8.7 г, 56.9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 ч и затем при 70°C в течение 6 ч. После концентрирования под вакуумом, добавляли воду и экстрагировали EA с получением указанного в заголовке соединения (3.0 г) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 335.1 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 287, стадия 1, обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом аналогичным способом, как в Примере 119, стадия 2, с получением 3-метокси-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она, которое затем подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением со стадии 2 способом, аналогичным описанному в Примере 143, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.37 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.62 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.51-7.45 (m, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H). ЖХ-МС: 438.1 $(M+1)^+$.

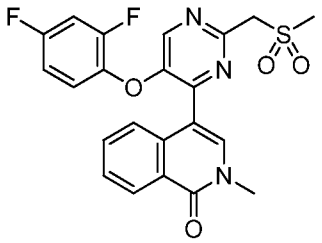
Пример 147: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 146, стадия 2, подвергали взаимодействию с 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном способом, аналогичным описанному в Примере 143, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.58 (d, J = 2.0 Гц, 1

H), 8.35 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.60-7.54 (m, 1 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.22-7.17 (m, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.18 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H). ЖХ-МС: 422.1 $(M+1)^+$.

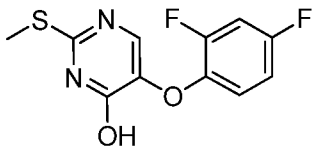
Пример 148: 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение Примера 146, стадия 2, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 143, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.62 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.69-7.68 (m, 2 H), 7.58-7.54 (m, 1 H), 7.45-7.34 (m, 2 H), 7.07-7.03 (m, 1 H), 4.83 (s, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H). ЖХ-МС: 458.1 $(M+1)^+$.

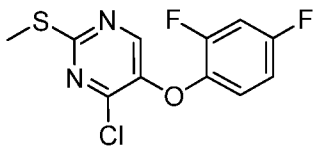
Пример 149: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ол



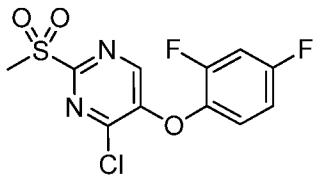
К раствору этилового эфира 2-(2,4-дифторфенокси)уксусной кислоты (8.0 г, 37.01 ммоль) и этилформиата (4.11 г, 55.51 ммоль) в сухом THF (200 мл) медленно добавляли NaH (1.55 г, 38.75 ммоль) при 0°C. Смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. В отдельной колбе перемешивали этоксид натрия (3.02 г, 44.41 ммоль) и S-метилтиопсевдомочевины гемисульфат (6.17 г, 44.41 ммоль) в EtOH (100 мл) при 20°C в течение 2 ч, и затем полученную в результате смесь добавляли к полученному выше раствору THF. Объединенную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. После концентрирования под вакуумом добавляли воду (20 мл) и HCl (10 мл, водн., 1 н.). Суспендированные твердые вещества собирали, промывали водой (50 мл x 3) и EtOH (50 мл x 3) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (6.0 г, выход 60.0%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 7.84 (s, 1 H), 7.42-7.34 (m, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 6.95 (t, J = 9.6 Гц, 1 H), 2.47 (s, 3H). ЖХ-МС: 271.1 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 4-хлор-5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфанилпиримидин



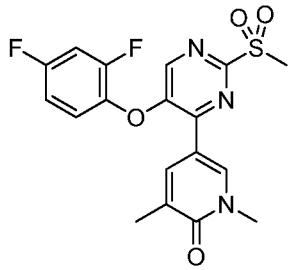
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (5.30 г, 19.63 ммоль), $POCl_3$ (18.06 г, 117.78 ммоль), $(Me)_4NCl$ (3.23 г, 29.47 ммоль) в сухом CH_3CN (60 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EA. Концентрированием под вакуумом получали неочищенное указанное в заголовке соединение (4.0 г), которое переносили на следующую стадию. ЖХ-МС: 288.99 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 4-хлор-5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (4.60 г, 15.93 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) медленно добавляли mCPBA (13.75 г, 79.68 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч и затем добавляли насыщенный водный Na_2SO_3 (200 мл). Экстракцией EA и хроматографией на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (2.0 г, выход 39.1%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.18 (s, 1 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.10-7.01 (m, 2 H), 3.36 (s, 3 H). ЖХ-МС: 320.8 $(M+1)^+$.

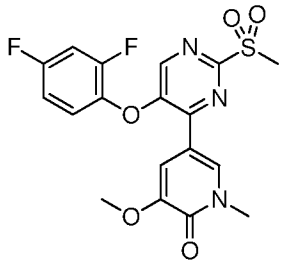
Стадия 4: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 3 (100 мг, 0.31 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (93 мг, 0.37 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (23 мг, 0.31 ммоль) и K_3PO_4 (199 мг, 0.94 ммоль) в диоксане/воде (3 мл/0.5 мл) продували N_2 и нагревали при 70°C в течение 12 ч. Концентрированием под вакуумом и хроматографией на силикагеле (PE:EA= 3:1~0:1) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (45 мг, 35.4%). ^1H ЯМР

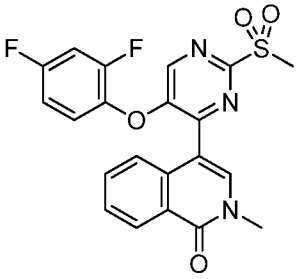
($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.57 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.25-7.24 (m, 1 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H). ЖХ-МС: 407.9 $(M+1)^+$.

Пример 150: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 3, подвергали взаимодействию с 3-метокси-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном (см. Пример 146, стадия 3) способом, аналогичным описанному в Примере 149, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.35 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 7.08-7.04 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). ЖХ-МС: 423.9 $(M+1)^+$.

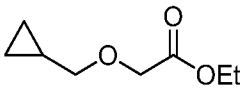
Пример 151: 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 3, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 149, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.68 (s, 3 H), 7.59-7.56 (m, 1 H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 7.05-7.00 (m, 1 H), 6.96-6.92 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H). ЖХ-МС: 443.9 $(M+1)^+$.

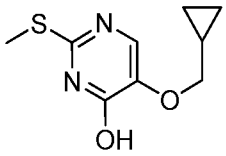
Пример 152: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид

Стадия 1: этил 2-(циклопропилметокси)ацетат



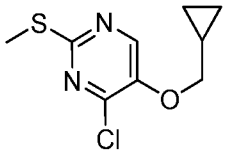
Диазоуксусной кислоты этиловый эфир (80.00 г, 0.70 моль) добавляли по каплям к циклопропанметанолу (60.66 г, 0.84 моль) и $[Rh(Ac_2O)_2]_2$ (3.1 г, 7.02 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (800 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 4 ч. Экстракцией CH_2Cl_2 и хроматографией на силикагеле (PE:EA = 100:1~50:1) получали указанное в заголовке соединение (100 г, выход 90.4%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР**:** ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 4.23-4.19 (m, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 3.38-3.36 (m, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.10-1.07 (m, 1 H), 0.57-0.52 (m, 2 H), 0.24-0.20 (m, 2 H).

Стадия 2: 5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфанилпиримидин-4-ол



К перемешанной суспензии NaH (35.20 г, 0.88 моль, 60% в минеральном масле) в безводном THF (1000 мл) добавляли этилформиат (88.80 г, 0.90 моль) и указанное в заголовке соединение со стадии 1 (126.0 г, 0.80 моль) в безводном THF (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0.5 часа и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. В отдельной колбе S-метилтиопсевдомочевины гемисульфат (133.44 г, 0.96 моль) и этоксид натрия (65.28 г, 0.96 моль) в EtOH (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего эту смесь добавляли к полученной ранее смеси. Эту объединенную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч, охлаждали, и pH доводили до 5 уксусной кислотой. После концентрирования под вакуумом, хроматографией на силикагеле (DCM:MeOH = 50/1~10/1) получали указанное в заголовке соединение (30.00 г, выход 17.7%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 12.08 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.83-3.80 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 1.37-1.28 (m, 1 H), 0.65-0.62 (m, 2 H), 0.37-0.34 (m, 2 H).

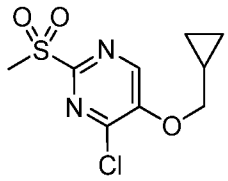
Стадия 3: 4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфанилпиримидин



К указанному в заголовке соединению со стадии 2 (29.00 г, 136.79 ммоль) и $N(CH_3)_4Cl$ (22.47 г, 205.19 ммоль) в безводном MeCN (300 мл) добавляли $POCl_3$ (123.93 г, 820.74 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и при 70°C в течение 1 ч. После концентрирования под вакуумом экстракцией EA и хроматографией на силикагеле (PE:EA = 50:1~5:1) получали указанное в заголовке

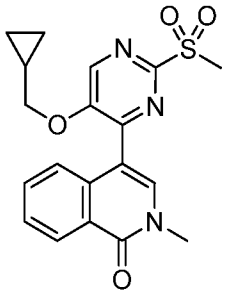
соединение (20 г, выход 63.6%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.16 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8Гц, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 1.33-1.28 (m, 1 H), 0.72-0.70 (m, 2 H), 0.41-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 230.9 $(M+1)^+$.

Стадия 4: 4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин



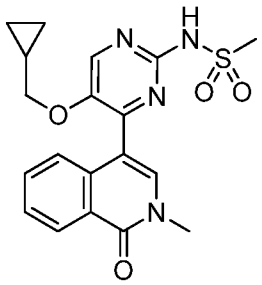
К указанному в заголовке соединению со стадии 3 (19.0 г, 82.60 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (200 мл) при 0°C добавляли m-CPBA (42.62 г, 247.80 ммоль) на протяжении 15 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре на протяжении ночи. Добавляли насыщенный водный Na_2SO_3 (100 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2. Растиранием с MTBE (300 мл) получали указанное в заголовке соединение (17 г, выход 78.3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.37 (s, 1 H), 4.13 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.39-1.35 (m, 1 H), 0.79-0.74 (m, 2 H), 0.49-0.45 (m, 2 H). ЖХ-МС: 263.0 $(M+1)^+$.

Стадия 5: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



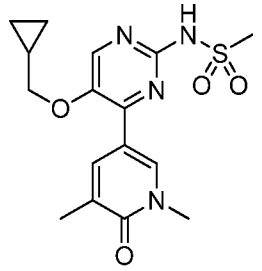
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (5.00 г, 19.08 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1 (5.98 г, 20.99 ммоль), K_3PO_4 (12.13 г, 57.24ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1.40 г, 1.91 ммоль) в диоксане/H_2O (50 мл / 5 мл) продували N_2 и нагревали при 80°C в течение 8 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:EA=10/1~1/1) получали указанное в заголовке соединение (5.01 г, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53 (s, 2 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.57-7.52 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.17 (m, 1 H), 0.61 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). ЖХ-МС: 386.1 $(M+1)^+$.

Стадия 6: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



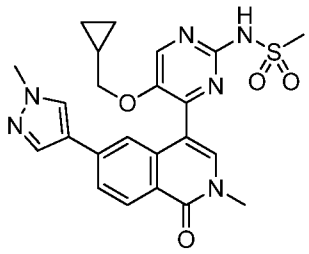
Гидрид натрия (0.93 г, 23.37 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к $MeSO_2NH_2$ (2.22 г, 23.37 ммоль) в сухом DMF (30 мл) при 0°C на протяжении 15 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и добавляли указанное в заголовке соединение со стадии 5 (3.00 г, 7.79 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. После охлаждения добавляли ледяную воду, и pH доводили до значения 5 уксусной кислотой. Суспендированные твердые вещества собирали и промывали MTBE (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход: 96.7%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.80 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.56 (t, J = 7.6 Гц , 1 H), 3.87 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 1.12 (m, 1 H), 0.58 (m, 2 H), 0.24 (m, 2 H). ЖХ-МС: 401.1 $(M+1)^+$.

Пример 153: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



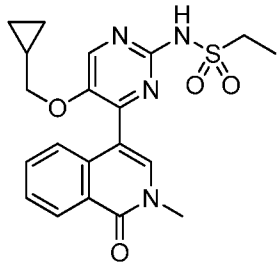
Указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 4, подвергали взаимодействию с 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате продукт обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 10.97 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 4.03 (d, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.33-1.31 (m, 1 H), 0.63-0.61 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 365.0 $(M+1)^+$.

Пример 154: N-[5-(циклопропилметокси)-4-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиримидин-2-ил]метансульфонамид



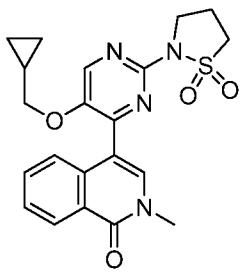
Указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 4, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 46, стадия 2, способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате продукт обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 11.15 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 9.6 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 3.95 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.57 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.00-0.99 (m, 1 H), 0.37-0.32 (m, 2 H), 0.14-0.12 (m, 2 H). ЖХ-МС: 481.0 $(M+1)^+$.

Пример 155: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



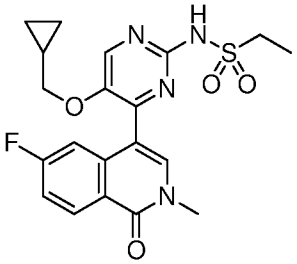
Указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 5, обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.00 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.57 (t, J = 7.6 Гц , 1 H), 3.86 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.63 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.13 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H), 0.25 (m, 2 H). ЖХ-МС: 415.0 $(M+1)^+$.

Пример 156: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



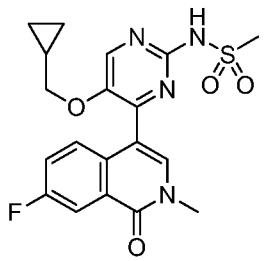
Указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 5, обрабатывали 1,1-диоксидоизотиазолидином вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.56 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.67 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.55 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.93-3.91 (m, 4 H), 3.59 (s, 3 H), 2.38-2.31 (m, 2 H), 1.06-1.01 (m, 1 H), 0.44-0.39 (m, 2 H), 0.20-0.16 (m, 2 H). ЖХ-МС: 427.1 $(M+H)^+$.

Пример 157: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



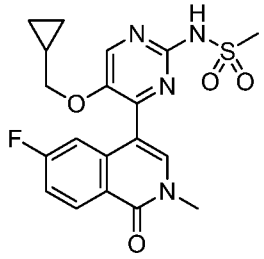
Указанное в заголовке соединение Примера 47, стадия 2, обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 1, и полученный в результате 6-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он связывали с указанным в заголовке соединением Примера 152, стадия 4, способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.04 (brs, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.36 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.65 (dd, J_1 = 11.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.45-7.38 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.48 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.22 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.16-1.04 (m, 1 H), 0.50-0.42 (m, 2 H), 0.27-0.20 (m, 2 H). ЖХ-МС: 433.0 $(M+1)^+$.

Пример 158: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



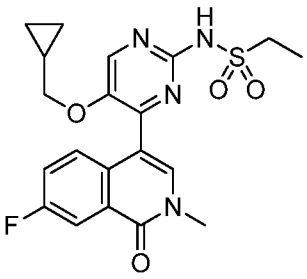
Указанное в заголовке соединение Примера 58, стадия 2, обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 1, и полученный в результате 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он связывали с указанным в заголовке соединением Примера 152, стадия 4, способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.15 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 8.36 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 6.0 Гц, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.60 (dd, J_1 = 11.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.44-7.37 (m, 1 H), 3.95 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.15-1.03 (m, 1 H), 0.49-0.42 (m, 2 H), 0.26-0.20 (m, 2 H). ЖХ-МС: 419.0 $(M+1)^+$.

Пример 159: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



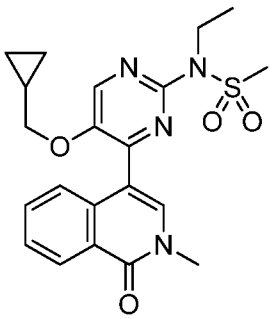
Указанное в заголовке соединение Примера 47, стадия 2, обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 1, и полученный в результате 6-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он связывали с указанным в заголовке соединением Примера 152, стадия 4, способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.14 (brs, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 3.2 Гц, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.85 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 3.6 Гц, 1 H), 7.62-7.55 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 1.11-0.99 (m, 1 H), 0.47-0.40 (m, 2 H), 0.23-0.16 (m, 2 H). ЖХ-МС: 419.0 $(M+1)^+$.

Пример 160: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 58, стадия 2, обрабатывали 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 1, и полученный в результате 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он связывали с указанным в заголовке соединением Примера 152, стадия 4, способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, и полученный в результате 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц) δ 8.53 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 6.0 Гц, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.69 (dd, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.27-7.23 (m, 1 H), 3.88 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.60 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.16-1.13 (m, 1 H), 0.62-0.56 (m, 2 H), 0.27-0.26 (m, 2 H). ЖХ-МС: 433.2 $(M+1)^+$.

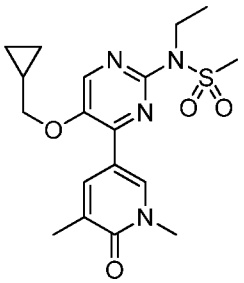
Пример 161: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид



Этилиодид (95 мг, 0.6 ммоль) и K_2CO_3 (55 мг, 0.4 ммоль) добавляли к раствору указанного в заголовке соединения Примера 152 (80 мг, 0.2 ммоль) в MeCN (5 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 1 ч смесь охлаждали, концентрировали под вакуумом и экстрагировали CH_2Cl_2. Очисткой с помощью ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (13.42 мг, выход: 15.2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.63 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.69 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 4.02 (q, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.97 (d,

J = 7.2 Гц, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 6.8 Гц, 1 H), 1.10-1.07 (m, 1 H), 0.46-0.42 (m, 2 H), 0.24-0.20 (m, 2 H). ЖХ-МС: 429.1 $(M+H)^+$.

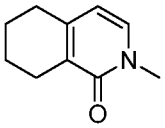
Пример 162: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 153 обрабатывали этилиодидом способом, аналогичным описанному в Примере 161, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.36-0.42 (m, 2 H) 0.60-0.66 (m, 2 H) 1.25 (t, *J*=6.82 Гц, 3 H) 1.29-1.40 (m, 1 H) 2.09 (s, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 3.88 - 4.20 (m, 4 H) 8.13 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H).). ЖХ-МС: 393 $(M+H)^+$.

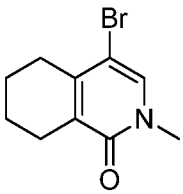
Пример 163: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид

Стадия 1: 2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



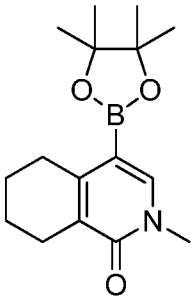
Указанное в заголовке соединение получали путем N-метилирования 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1(2H)-она способом, аналогичным описанному в Примере 47, стадия 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.02 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 5.90 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 2.54–2.45 (m, 4H), 1.74–1.69 (m, 4H).

Стадия 2: 4-бром-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



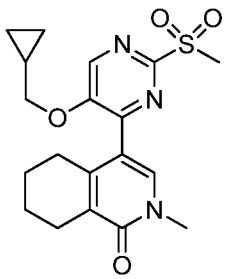
Указанное в заголовке соединение получали путем бромирования указанного в заголовке соединения со стадии 1 способом, аналогичным описанному в Примере 47, стадия 2. ЖХ-МС: 241.9$(M+H)^+$.

Стадия 3: 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



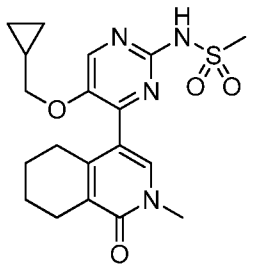
Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (3.3 г, 13.7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6.96 г, 27.4 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (400 мг, 0.43 ммоль), X-phos (400 мг, 0.84 ммоль) и безводный KOAc (1.02 г, 41.1 ммоль) в безводном диоксане (50 мл) нагревали при 50°C в атмосфере N_2 в течение 12 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 5:1) получали указанное в заголовке соединение (1.5 г, выход: 38%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.62 (s, 1 H), 5.28 (s, 3 H), 2.82-2.76 (m, 2 H), 2.55-2.33 (m, 2 H), 1.72-1.70 (m, 4 H), 1.31 (s, 12 H). ЖХ-МС: 290.0$(M+H)^+$.

Стадия 4: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



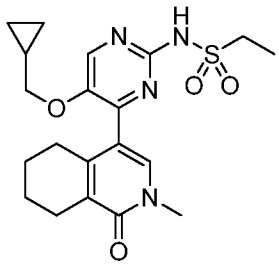
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (200 мг, 0.69 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 4 (218 мг, 0.83 ммоль), K_3PO_4 (440 мг, 2.07 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (51 мг, 0.7 ммоль) в 6:1 диоксане/воде (7 мл) продували азотом и нагревали при 70°C в течение 8 ч. После хроматографии на силикагеле (PE:EA=1:1) получали указанное в заголовке соединение (180 мг, выход: 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.42 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.04 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 2.65-2.62 (m, 2 H), 2.54-2.50 (m, 2 H), 1.80-1.78 (m, 2 H), 1.77–1.67 (m, 2 H), 1.28-1.25 (m, 1 H), 0.73-0.71 (m, 2 H), 0.41-0.38 (m, 2 H).

Стадия 5: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



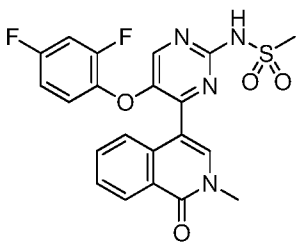
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.18 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 3.74 (d, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.51 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.60–2.53 (m, 2 H), 2.50-2.46 (m, 2 H), 1.74–1.71 (m, 2 H), 1.64-1.59 (m, 2 H), 1.13-1.10 (m, 1 H), 0.60-0.58 (m, 2 H), 0.25-0.24 (m, 2 H). ЖХ-МС: 405.1$(M+H)^+$.

Пример 164: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 163, стадия 4, обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 8.32 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 3.83 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 2 H), 2.47-2.41 (m, 4 H), 1.67–1.57 (m, 4 H), 1.19-1.13 (m, 4 H), 0.51-0.49 (m, 2 H), 0.24-0.22 (m, 2 H). ЖХ-МС: 419.1$(M+H)^+$.

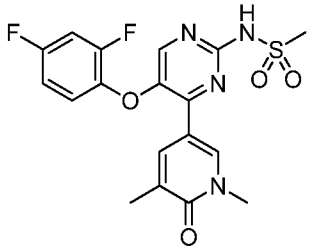
Пример 165: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 151 обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке

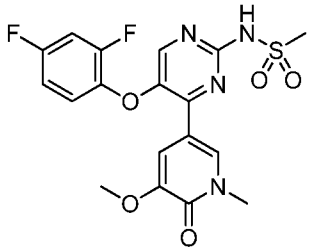
соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.50 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.25 (s, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.77 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.67 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.54 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.34-7.28 (m, 1 H), 7.20-7.13 (m, 1 H), 6.90 (t, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H). ЖХ-МС: 459.0 $(M+1)^{+\cdot}$.

Пример 166: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



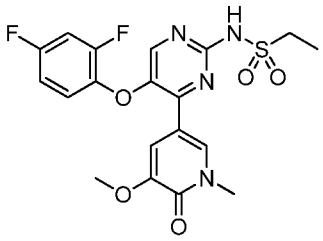
Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 4, обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.10-8.12 (m, 2 H), 6.98-7.05 (m, 2 H), 6.87-6.92 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H). ЖХ-МС: 423.0 $(M+1)^+$.

Пример 167: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



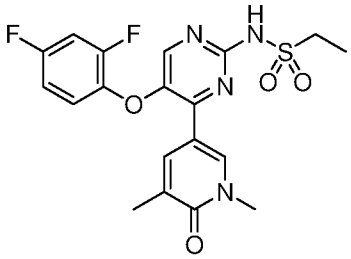
Указанное в заголовке соединение Примера 150 обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.37 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.54-7.50 (m, 1 H), 7.28-7.23 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H). ЖХ-МС: 439.0 $(M+1)^+$.

Пример 168: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



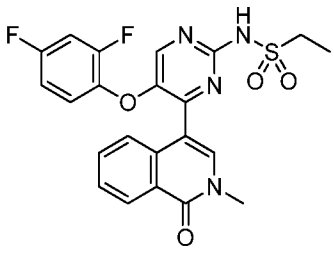
Указанное в заголовке соединение Примера 150 обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.35 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.12-7.07 (m, 1 H), 7.04-7.01 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H). ЖХ-МС: 423.9 $(M+1)^+$.

Пример 169: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 4, обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 9.07 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.03-6.97 (m, 1 H), 6.91-6.87 (m, 1 H), 3.66-3.61 (m, 5 H), 2.22 (s, 3 H), 1.44 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 437.0 $(M+1)^+$.

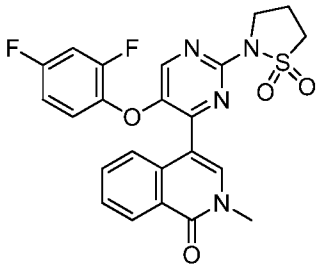
Пример 170: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 151 обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.15 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2 H), 7.54 (t, J = 7.6 Гц, 1 H),

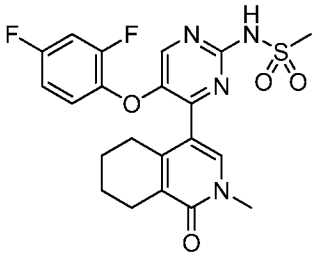
6.92-6.86 (m, 2 H), 6.79-6.75 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.58 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 473.0 $(M+1)^+$.

Пример 171: 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



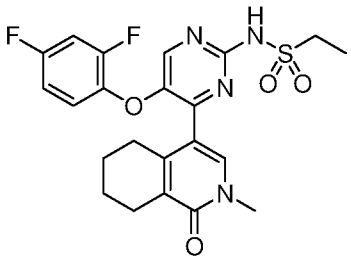
Указанное в заголовке соединение Примера 151 обрабатывали 1,1-диоксидоизотиазолидином вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.63 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.65 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.53 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.31-7.26 (m, 1 H), 7.13-7.07 (m, 1 H), 6.89-6.87 (m, 1 H), 3.97 (t, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.57 (t, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 2.40-2.33 (m, 2 H). ЖХ-МС: 485.2 $(M+H)^+$.

Пример 172: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



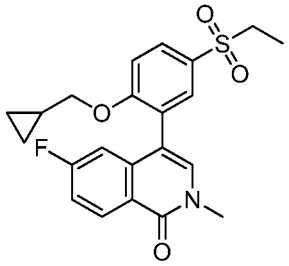
Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 3, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 163, стадия 3, способом, аналогичным описанному в Примере 163, стадия 4, и полученный в результате продукт обрабатывали $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 163, стадия 5, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 8.16 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.25-7.20 (m, 1 H), 6.90-6.84 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.80 (s, 3 H), 2.41-2.29 (m, 4 H), 1.60-1.48 (m, 4 H). ЖХ-МС: 463.1$(M+H)^+$.

Пример 173: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 3, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 163, стадия 3, способом, аналогичным описанному в Примере 163, стадия 4, и полученный в результате 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 163, стадия 5, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 8.38 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.35-7.31 (m, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.30-3.20 (m, 2 H), 2.42-2.40 (m, 2 H), 2.32-2.30 (m, 2 H), 1.61-1.51 (m, 4 H), 1.18 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 477.1$(M+H)^+$.

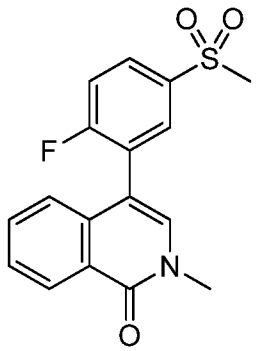
Пример 174: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Смесь 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-она (500.00 мг, 1.95 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1.07 г, 2.92 ммоль), K_3PO_4 (1.24 г, 5.85 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 г, кат.) в диоксане/H_2O (30 мл / 4 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере Ar. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением розового твердого вещества. Это розовое твердое вещество дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (DCM : EA = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (0.13 г, 16%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.54 (brs, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.22-7.20 (m,1 H), 7.15-7.13 (m, 1 H), 7.1 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.78 (dd, J_1 = 10.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 3.90 (t, J = 7.6 Гц, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.15 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 1.06 - 1.02 (m, 1 H), 0.50-0.43 (m, 2 H), 0.15-0.14 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 416.0 $(M+1)^+$.

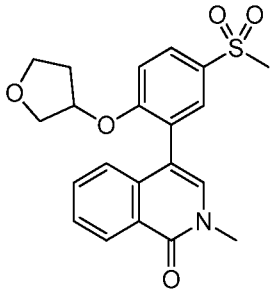
Пример 175: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он

Стадия 1: 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



Смесь соединения 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он (4.1 г, 14.5 ммоль), 2-бром-4-метилсульфонил-1-фторбензола (3.5 г, 13.8 ммоль), полученную аналогичным способом, как в Примере 79, стадии 1-2, CsF (6.3 г, 41.3 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1.0 г, 1.38 ммоль) в DME (70 мл) и MeOH (35 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1~0:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.4 г, 74.4%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 331.9$ $(M+1)^+$.

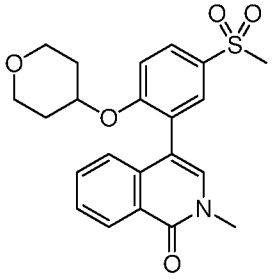
Стадия 2: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он



К раствору оксолан-3-ола (175.0 мг, 1.99 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли NaH (66.0 мг, 1.65 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C и затем перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч. Добавляли 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он (110.0 мг, 0.33 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч и затем при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем быстро охлаждали водным насыщенным NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EA (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (62.0 мг, 39.7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J

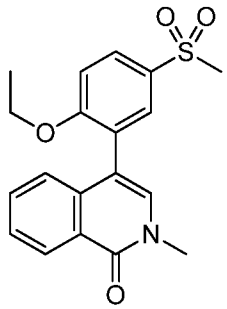
= 7.6 Гц, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.58-7.51 (m, 2 H), 7.11-7.03 (m, 3 H), 5.01-4.98 (m, 1 H), 3.97 (dd, J_1 = 10.4 Гц, J_2 = 4.8 Гц, 1 H), 3.76-3.70 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.61-3.42 (m, 1 H), 3.11 (s, 3 H), 2.18-1.88 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 400.0 $(M+1)^+$.

Пример 176: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]изохинолин-1-он



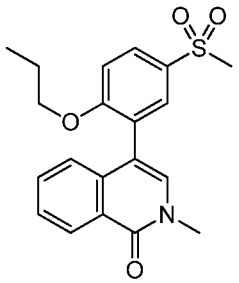
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены оксан-4-ола на оксолан-3-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.89 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.63-7.50 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 4.65-4.61 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.53-3.45 (m, 4 H), 3.11 (s, 3 H), 1.92-1.88 (m, 2 H), 1.62-1.54 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 414.1 $(M+1)^+$.

Пример 177: 4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



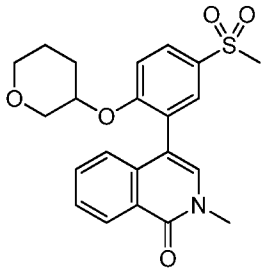
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены этанола на оксолан-3-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.01 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.57 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.13 (t, J = 7.2 Гц, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 4.12-4.09 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 358.0 $(M+1)^+$.

Пример 178: 2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены пропан-1-ола на оксолан-3-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.50 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.14 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.00-3.94 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.60-1.52 (m, 2 H), 0.68 (t, J = 7.2 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 372.0 $(M+1)^+$.

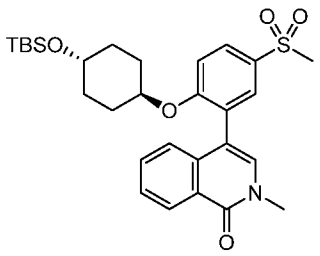
Пример 179: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены оксан-3-ола на оксолан-3-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.18 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.12-7.06 (m, 2 H), 4.43-4.41 (m, 1 H), 3.79-3.78 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66-3.63 (m, 1 H), 3.39-3.34 (m, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.59-1.48 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 414.1 $(M+1)^+$.

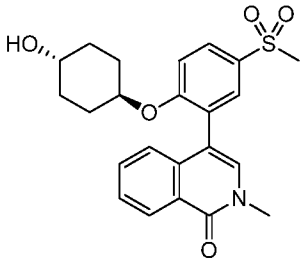
Пример 180: 4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 4-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены транс-4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексан-1-ола на оксолан-3-ол на стадии 2. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 542.2$ $(M+1)^+$.

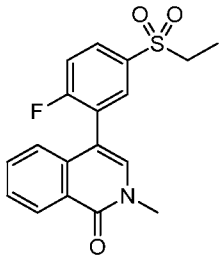
Стадия 2: 4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (180.0 мг, 0.33 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) и DCM (3 мл) добавляли по каплям HCl/MeOH (0.3 мл, 1.2 ммоль, 4 M) при 0°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. TLC показала, что исходные материалы израсходованы полностью. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (130.0 мг, 97.8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.50 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.98 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.55 (t, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.51 (t, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.42-4.35 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65-3.62 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.01-1.89 (m, 2 H), 1.71-1.65 (m, 2 H), 1.36-1.34 (m, 4 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 428.1$ $(M+1)^+$.

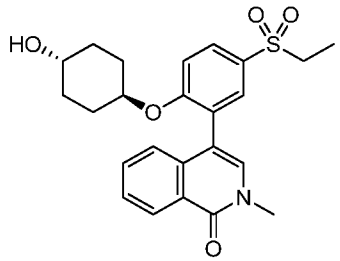
Пример 181: 4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 4-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]окси-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



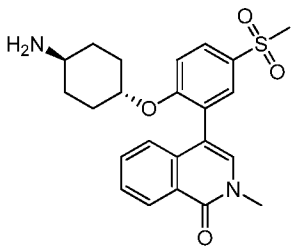
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены 2-бром-4-этилсульфонил-1-фторбензола на 2-бром-4-метилсульфонил-1-фторбензол на стадии 1. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 345.9$ $(M+1)^+$.

Стадия 2: 4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-2-метилизохинолин-1-он



К раствору транс-1,4-циклогександиола (504.0 мг, 4.34 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли NaH (139.0 мг, 3.47 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C и затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли соединение со стадии 1 (100.0 мг, 0.29 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0.5 ч и затем при комнатной температуре 18 ч. Смесь затем быстро охлаждали MeOH (4 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (37.0 мг, 30.0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 40 МГц) δ 8.51 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.83 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.51 (t, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 4.43-4.18 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.65-3.62 (m, 1 H), 3.16 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.00-1.90 (m, 2 H), 1.71-1.65 (m, 2 H), 1.42-1.30 (m, 7 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 442.0$ $(M+1)^+$.

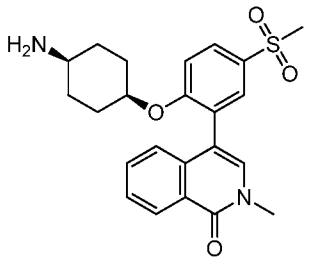
Пример 182: 4-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Смесь 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она (200 мг, 0.60 ммоль), транс-4-аминоциклогексан-1-ола (278 мг, 2.42 ммоль) и Cs_2CO_3 (591 мг, 1.81 ммоль) в DMSO (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (103.15

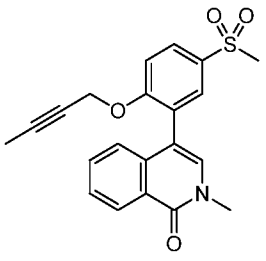
мг, 36.9%) в виде его солянокислой соли. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.28 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.10 (s, 3 H), 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.63 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.51-7.49 (m, 3 H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.50-4.44 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.95-2.85 (m, 1 H), 2.00-1.94 (m, 2 H), 1.84 (d, J = 11.2 Гц, 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 1.20-1.12 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 427.1 $(M+H)^+$.

Пример 183: 4-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



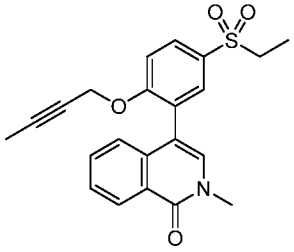
К соединению цис-4-аминоциклогексан-1-ол (275 мг, 1.81 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли NaH (127 мг, 3.17 ммоль, 60% в минеральном масле) одной порцией при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, добавляли 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он (150.00 мг, 0.45 ммоль) одной порцией, и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (2 x 20 мл), высушивали безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде его солянокислой соли (91.01 мг, 47.1%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.29 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.00 (s, 3 H), 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.64 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.51 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.40 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 2.96-2.94 (m, 1 H), 1.85-1.82 (m, 1 H), 1.64-1.46 (m, 5 H), 1.32-1.26 (m, 1 H), 1.04-0.98 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 427.0 $(M+H)^+$.

Пример 184: 4-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 175, путем замены бут-2-ин-1-ола на оксолан-3-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.52 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 8.03 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.59-7.50 (m, 2 H), 7.32 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Гц, 1 H), 7.64 (t, J=8.0 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 1 H), 1.85 (s, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 382.1 $(M+H)^+$.

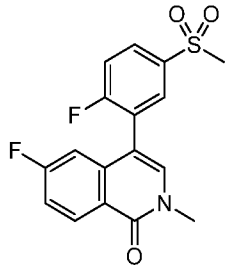
Пример 185: 4-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 181, путем замены бут-2-ин-1-ола на транс-1,4-циклогександиол на стадии 2. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.51 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 8.00 (dd, J_1=8.8 Гц, J_2=2.0 Гц, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.61 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 7.55 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 7.33 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 7.18 (d, J=8.0 Гц, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 3.17 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.85 (s, 3 H), 1.34(t, J=7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 396.0 $(M+H)^+$.

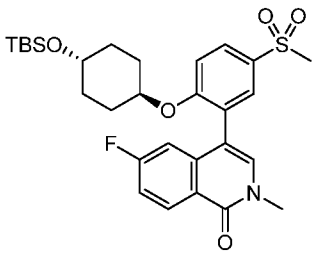
Пример 186: 6-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 6-фтор-4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



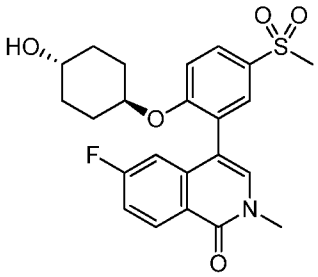
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 174, путем замены 2-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 349.9 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]окси-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



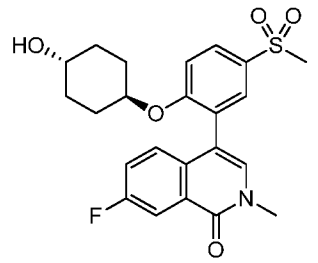
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 180, стадия 1, путем замены 6-фтор-4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она на 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он. Неочищенное вещество сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 560.3 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 6-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



С трет-бутил(диметил)силилового эфира снимали защитные группы способом, аналогичным описанному в Примере 180, стадия 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53-8.49 (m, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.85 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.21-7.18 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.78 (dd, J_1 = 10.0 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 4.46-4.44 (m, 1 H), 3.66-3.65 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 2.02-1.99 (m, 2 H), 1.73-1.71 (m, 2 H), 1.43-1.37 (m, 4 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 446.0 $(M+H)^+$.

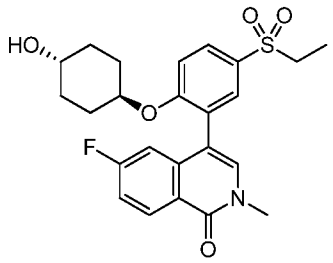
Пример 187: 7-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 186, путем замены 4-бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она на 4-бром-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.16-8.14 (m, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.28-7.27 (m, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2

H), 7.01 (s, 1 H), 4.43-4.42 (m, 1 H), 3.67-3.66 (m, 4 H), 3.10 (s, 3 H), 1.98-1.97 (m, 2 H), 1.72-1.71 (m, 2 H), 1.39-1.32 (m, 4 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 446.0 $(M+H)^+$.

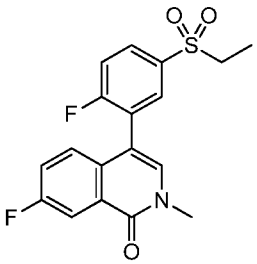
Пример 188: 4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 186, путем замены 2-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53-8.50 (m, 1 H), 7.97-7.94 (m, 1 H), 7.82 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.79-6.76 (m, 1 H), 4.46-4.44 (m, 1 H), 3.70-3.64 (m, 4 H), 3.16 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.00-1.88 (m, 3 H), 1.72-1.71 (m, 2 H), 1.40-1.30 (m, 7 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 460.1 $(M+H)^+$.

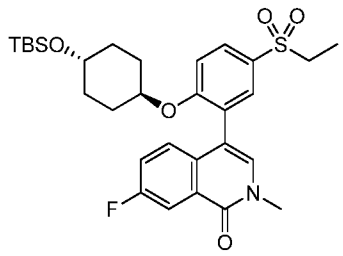
Пример 189: 4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 4-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



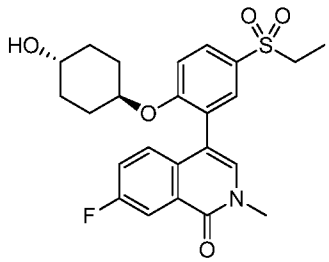
Смесь 4-бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она (100 мг, 0.39 ммоль), 2-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (148 мг, 0.47 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (29 мг, 0.04 ммоль) и K_3PO_4 (207 мг, 0.98 ммоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (1 мл) нагревали до 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=1:1) с получением соединения **12** (70 мг, выход: 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 364.1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-[2-[4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексил]окси-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



К раствору транс-4-[трет-бутил(диметил)силил]оксициклогексан-1-ола (87 мг, 0.38 ммоль) в сухом DMF (2 мл) добавляли NaH (15 мг, 0.38 ммоль, 60% в минеральном масле) порциями в атмосфере N_2 при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Затем добавляли указанное в заголовке соединение со стадии 1 (70 мг, 0.19 ммоль), и смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Смесь быстро охлаждали H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы (65 мг), которую сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 574.3 $(M+H)^+$.

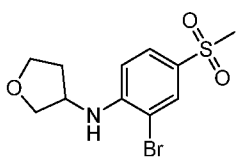
Стадия 3: 4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



С трет-бутил(диметил)силилового эфира снимали защиту способом, аналогичным описанному в Примере 180, стадия 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.16 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), δ 7.96 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.82 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.32-7.29 (m, 1 H), 7.18-7.11 (m, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 4.42-4.42 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.97-1.88 (m, 3 H), 1.72-1.71 (m, 2 H), 1.40-1.32 (m, 7 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 460.1 $(M+H)^+$.

Пример 190: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]изохинолин-1-он

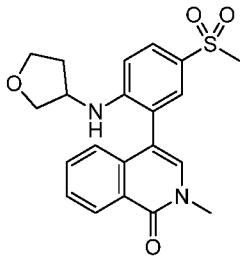
Стадия 1: N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксолан-3-амин



Смесь 2-бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензола (0.8 г, 3.16 ммоль), оксолан-3-амина (1.38 г, 15.8 ммоль) и K_2CO_3 (0.87 г, 6.32 ммоль) в DMSO (15 мл) перемешивали при 100°C

в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), и объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA= 50:1~3:1) с получением указанного в заголовке соединения (0.7 г, выход: 69.16%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.00 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.74 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.67 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 5.03 (d, J = 6.4 Гц, 1 H), 4.23-4.13 (m, 1 H), 4.07-3.98 (m, 2 H), 3.96-3.87 (m, 1 H), 3.83-3.76 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 2.43-2.32 (m, 1 H), 1.98-1.88 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 320.0 $(M+H)^+$, 322.0.

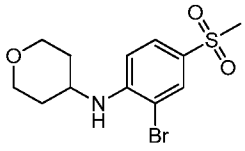
Стадия 2: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]изохинолин-1-он



Смесь 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (100 мг, 0.35 ммоль), соединения со стадии 1 (102 мг, 0.32 ммоль), K_3PO_4 (186 мг, 0.88 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (29 мг, 0.04 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) продували азотом 3 раза и затем перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (56.02 мг, выход: 40.1%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.54 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.89 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.64-7.52 (m, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.13-7.08 (m, 1 H), 6.78 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 5.6 Гц, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.94-3.86 (m, 1 H), 3.79-3.72 (m, 1 H), 3.72-3.64 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.58-3.49 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.32-2.18 (m, 1 H), 1.76-1.63 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 399.1 $(M+H)^+$.

Пример 191: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]изохинолин-1-он

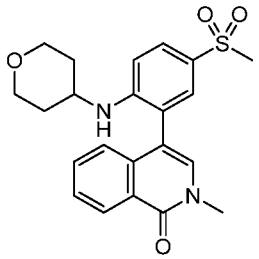
Стадия 1: N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксан-4-амин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 190, стадия 1, путем замены оксан-3-амина на оксолан-3-амин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$,

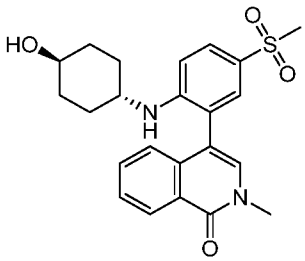
400 МГц) δ 7.98 (d, J = 1.8 Гц, 1 H), 7.70 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 1.8 Гц, 1 H), 6.70 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.85 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 4.08-3.99 (m, 2 H), 3.69-3.60 (m, 1 H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.03 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 2 H), 1.68-1.55 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 334.0 $(M+H)^+$, 336.0.

Стадия 2: 2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]изохинолин-1-он



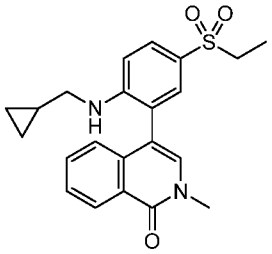
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 190, стадия 2, путем замены N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксан-4-амина на N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксолан-3-амин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.85 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.67 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.63-7.52 (m, 2 H), 7.16-7.11 (m, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.00 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.93-3.82 (m, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 3.63-3.54 (m, 1 H), 3.51-3.42 (m, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 1.95-1.87 (m, 2 H), 1.37-1.24 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 413.0 $(M+H)^+$.

Пример 192: 4-[2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



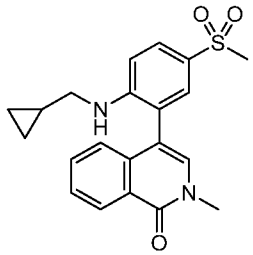
Смесь 4-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она (150 мг, 0.45 ммоль) и транс-4-аминоциклогексан-1-ола (417 мг, 3.62 ммоль) в NMP (0.2 мл) нагревали в течение 20 мин при 200-300°C. Охлажденный коричневатый остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (55.64 мг, 28.8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.54 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.66 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 6.79 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.91-3.85 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.63-3.55 (m, 1 H), 3.37-3.34 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.04-1.92 (m, 5 H), 1.44-1.35 (m, 2 H), 1.11-1.02 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 427.1 $(M+H)^+$.

Пример 193: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 190, стадия 2, путем замены 2-бром-N-(циклопропилметил)-4-этилсульфониланилина на N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксолан-3-амин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.80 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.61-7.51 (m, 3 H), 7.15 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.76 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.32 (t, J = 4.8 Гц, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 1.29 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.95-0.89 (m, 1 H), 0.46-0.38 (m, 2 H), 0.12-0.05 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 397.1 $(M+H)^+$.

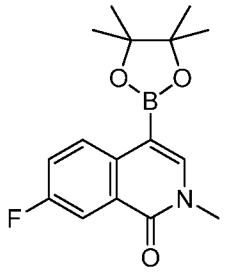
Пример 194: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 190, стадия 2, путем замены 2-бром-N-(циклопропилметил)-4-метилсульфониланилина на N-(2-бром-4-метилсульфонилфенил)оксолан-3-амин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.54 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.80 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.67 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.24-4.23 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.03-2.99 (m, 2 H), 0.93-0.91 (m, 1 H), 0.45-0.37 (m, 2 H), 0.12-0.054 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 383.1 $(M+H)^+$.

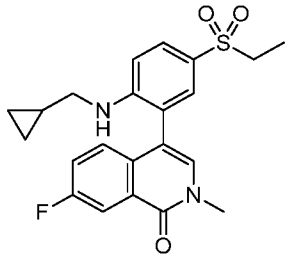
Пример 195: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он



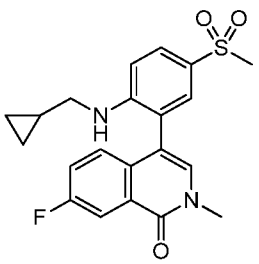
Смесь соединения 4-бром-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он (1.2 г, 4.69 ммоль), бис(пинаколато)диборона (2.38 г, 9.37 ммоль), AcOK (1.38 г, 14.07 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (429 мг, 0.47 ммоль) и X-phos (224 мг, 0.47 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (0.8 г, выход: 56.3%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 4.2 Гц, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.42-7.35 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 12 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 304.1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



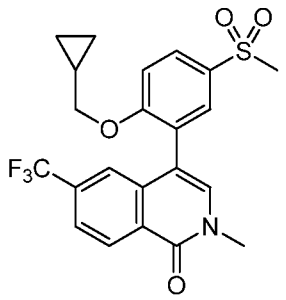
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 193, путем замены 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.17 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38-7.29 (m, 1 H), 7.21-7.13 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.01 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.99-0.85 (m, 1 H), 0.51-0.36 (m, 2 H), 0.17-0.02 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 415.1 $(M+H)^+$.

Пример 196: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



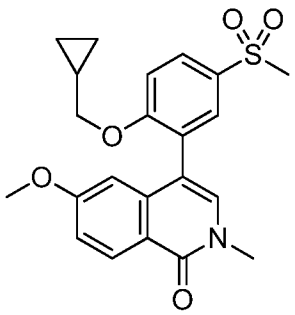
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 195, путем замены 2-бром-N-(циклопропилметил)-4-метилсульфониланилина на 2-бром-N-(циклопропилметил)-4-этилсульфониланилин на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.19 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.66 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.37 - 7.30 (m, 1 H), 7.18 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 4.8 Гц, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.14 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 3.01 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 0.98 – 0.84 (m, 1 H), 0.51 – 0.37 (m, 2 H), 0.16 – 0.02 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 401.1 $(M+H)^+$.

Пример 197: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(трифторметокси)изохинолин-1-он



Смесь 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-она (40 мг, 0.13 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (46 мг, 0.13 ммоль), K_3PO_4 (68 мг, 0.33 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг, 0.01 ммоль) в диоксане (0.9 мл) и H_2O (0.09 мл) дегазировали N_2 в течение десяти минут и затем перемешивали при 60°C в течение 1.6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 46%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.51 (d, J_1 = 8.4 Гц, 1 H), 8.0 (dd, J_1 = 8.7 Гц, J_2 = 2.5 Гц, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.85 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 4.02 (m, 1 H), 3.86 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 0.90 (m, 1 H), 0.31 (m, 2 H), 0.09 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 452.2.

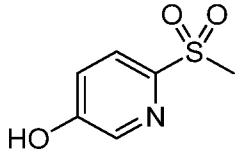
Пример 198: 4-(2-(циклопропилметокси)-5-(метилсульфонил)фенил)-6-метокси-2-метилизохинолин-1(2H)-он



Указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 2 (30 мг, 0.075 ммоль) в N,N-диметилацетамиде обрабатывали избытком 25% метоксида натрия в метаноле и нагревали при 85°C до завершения реакции. Хроматографией на силикагеле (40-80% EA в гексане на протяжении 8 мин, затем изократический режим) получали указанное в заголовке соединение 23 мг, 0.056 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.06-0.20 (m., 2 H) 0.27-0.43 (m, 2 H) 0.83 - 1.05 (m, 1 H) 3.22 (s, 3 H) 3.53 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.83 - 4.16 (m, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.04 - 7.20 (m, 1 H) 7.36 (d, *J*=8.59 Гц, 1 H) 7.50 (s, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.96 (d, *J*=6.82 Гц, 1 H) 8.23 (d, *J*=8.59 Гц, 1 H). ЖХ-МС: 414$(M+H)^+$.

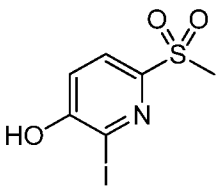
Пример 199: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он

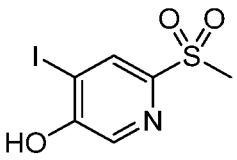
Стадия 1: 6-метилсульфонилпиридин-3-ол



Смесь 6-хлорпиридин-3-ола (2.00 г, 15.44 ммоль), $MeSO_2Na$ (2.36 г, 23.16 ммоль), CuI (882.16 мг, 4.63 ммоль), L-пролина (533.28 мг, 4.63 ммоль) и K_2CO_3 (640.19 мг, 4.63 ммоль) в DMSO (20 мл) загружали в пробирку для микроволновой печи. Герметично закрытую пробирку нагревали при 140°C в течение 3 ч под воздействием микроволн. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду (100 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, 44.8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (Метанол-d4, 400 МГц) δ 8.24 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.94 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 3.15 (s, 3 H).

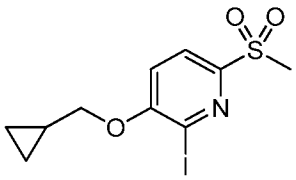
Стадия 2: 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол и 4-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол





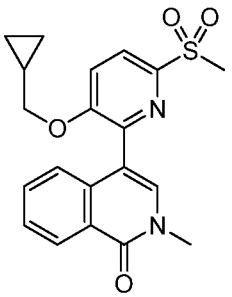
Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 1 (3.0 г, 17.34 ммоль), I_2 (6.6 г, 26.01 ммоль), $NaHCO_3$ (2.2 г, 26.20 ммоль) и KI (0.72 г, 4.34 ммоль) в THF (30 мл) и H_2O (30 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ола (700.0 мг) и 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ола (700.0 мг). 2-Иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 12.08 (brs, 1 H), 7.86 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.19 (s, 3 H). 4-Иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 12.0 (brs, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 3.20 (s, 3 H).

Стадия 3: 3-(циклопропилметокси)-2-иод-6-метилсульфонилпиридин



Смесь 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ола (500.0 мг, 1.67 ммоль), бромметилциклопропана (248.4 мг, 1.84 ммоль) и K_2CO_3 (461.3 мг, 33.4 ммоль) в ACN (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Добавляли воду (30 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (500.0 мг, 84.8%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.96 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.09 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.22 (s, 3 H), 1.36-1.22 (m, 1 H), 0.69-0.57 (m, 2 H), 0.43-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 354.0 $(M+1)^+$.

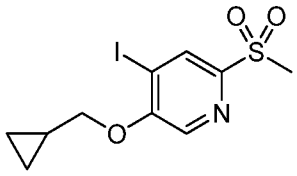
Стадия 4:



Смесь 3-(циклопропилметокси)-2-иод-6-метилсульфонилпиридина (140.0 мг, 0.40 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (136.5 мг, 0.48 ммоль), K_3PO_4 (252.7 мг, 1.19 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (29.2 мг, 0.04 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (81.0 мг, 53.1%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.33 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.2 Гц, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.67 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.55 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.39 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.01 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.10-0.98 (m, 1 H), 0.45-0.37 (m, 2 H), 0.23-0.17 (m, 2 H). ЖХ-МС: 385.1 $(M+1)^+$.

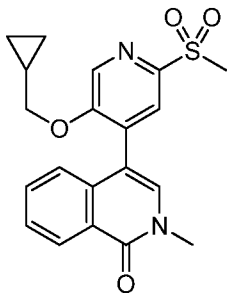
Пример 200: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-(циклопропилметокси)-4-иод-2-метилсульфонилпиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 3, путем замены 4-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ола на 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.35 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 4.20 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 1.36-1.25 (m, 1 H), 0.67-0.58 (m, 2 H), 0.44-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 354.0 $(M+1)^+$.

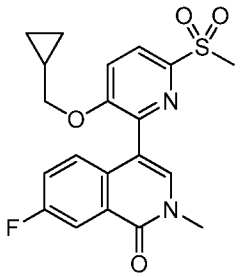
Стадия 2: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 4, путем замены 5-(циклопропилметокси)-4-иод-2-метилсульфонилпиридина на 3-(циклопропилметокси)-2-иод-6-метилсульфонилпиридин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.66 (s, 1 H), 8.31 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.70-7.66 (m, 2 H), 7.57-7.54 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.12 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.57 (s, 3

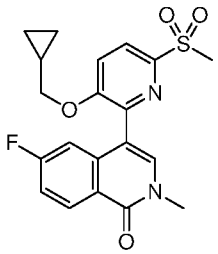
H), 3.28 (s, 3 H), 1.05-0.92 (m, 1 H), 0.43-0.27 (m, 2 H), 0.18-0.10 (m, 2 H). ЖХ-МС: 385.1 $(M+1)^+$.

Пример 201: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



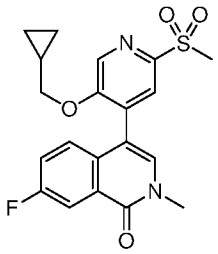
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 4, путем замены 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.07 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65-7.45 (m, 2 H), 4.01 (d, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.11-0.98 (m, 1 H), 0.48-0.35 (m, 2 H), 0.27-0.15 (m, 2 H). ЖХ-МС: 403.1 $(M+1)^+$.

Пример 202: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он



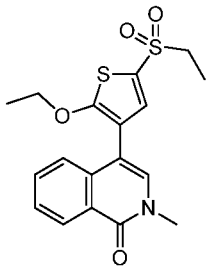
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 4, путем замены 6-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.37 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 6.4 Гц, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.45-7.36 (td, J_1 = 10.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.18 (dd, J_1 = 10.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 4.03 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.15-1.03 (m, 1 H), 0.48-0.39 (m, 2 H), 0.28-0.20 (m, 2 H). ЖХ-МС: 403.1 $(M+1)^+$.

Пример 203: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



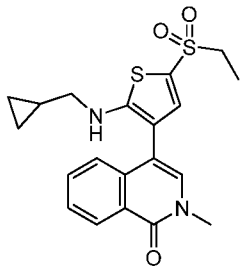
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 200, стадия 2, путем замены 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.08 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.97 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.62-7.55 (td, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.50 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 5.2 Гц, 1 H), 4.01 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 1.11-0.99 (m, 1 H), 0.46-0.39 (m, 2 H), 0.24-0.18 (m, 2 H). ЖХ-МС: 403.2 $(M+1)^+$.

Пример 204: 4-(2-этокси-5-этилсульфонилтиофен-3-ил)-2-метилизохинолин-1-он



Смесь 3-бром-2-этокси-5-этилсульфонилтиофена (18.0 мг, 0.06 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (24 мг, 0.08 ммоль), K_3PO_4 (42 мг, 0.20 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (6 мг, 0.008 ммоль) в диоксане (0.5 мл) и H_2O (0.05 мл) перемешивали при 60°C в течение 1.5 ч. Реакционную смесь затем заливали водой (6 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения (10.5 мг, 46%). ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.29 (d, J = 7.9 Гц, 1 H), 7.71 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1 H), 7.57 (m, 3 H), 7.35 (d, J = 7.9 Гц, 1 H), 4.25 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.38 (m, 2 H), 1.24 (m, 6 H). ЖХ-МС: 378.05 $(M+1)^+$.

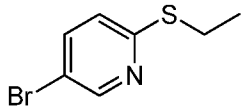
Пример 205: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилтиофен-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 204, путем замены 3-бром-N-(циклопропилметил)-5-этилсульфонилтиофен-2-амина на 3-бром-2-этокси-5-этилсульфонилтиофен. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.30 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (dd, J = 7.6, 7.6 Гц, 1 H), 7.5 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.91 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.25 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 1.20 (dd, J = 7.3, 7.3 Гц, 3 H), 1.05 (m, 1 H), 0.43 (m, 2 H), 0.18 (m, 2 H). ЖХ-МС: 403.1 $(M+1)^+$.

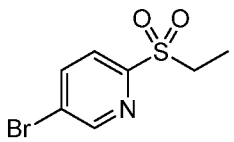
Пример 206: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-этилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-бром-2-этилсульфанилпиридин



К раствору 2,5-дибромпиридина (25 г, 105.5 ммоль) в безводном DMSO (50 мл) при комнатной температуре добавляли NaSEt (13.3 г, 158.3 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 20:1~10:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (21 г, выход: 91.3%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (dd, J_1 = 2.0 Гц, J_2 = 0.4 Гц, 1 H), 7.59 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.08 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 0.8 Гц, 1 H), 3.16 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.38 (t, 3 H). ЖХ-МС: 217.8 $(M+1)^+$; 219.8.

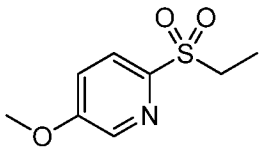
Стадия 2: 5-бром-2-этилсульфонилпиридин



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (21 г, 96.3 ммоль) в DCM (200 мл) медленно добавляли *m*-CPBA (58.2 г, 289 ммоль, чистота 85%) при 0°C и затем перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали насыщенным водным Na_2SO_3 (200 мл) и затем экстрагировали DCM (200 мл x 2).

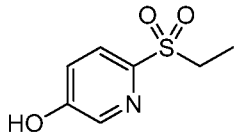
Объединенные органические слои промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (200 мл), водой (200 мл) и рассолом (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением 22 г неочищенного (чистота ~90%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.82 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.13 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 8.01 (d, J = 8.0 Гц), 3.43 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.33 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 249.8 $(M+1)^+$; 251.8.

Стадия 3: 2-этилсульфонил-5-метоксипиридин



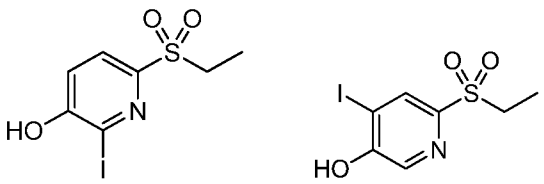
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (21 г, 84 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли MeONa (11.3 г, 210 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 часа. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали с изопропиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (4.5 г, выход 23% за две стадии) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 8.07 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 3.38 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3 H).

Стадия 4: 6-этилсульфонилпиридин-3-ол



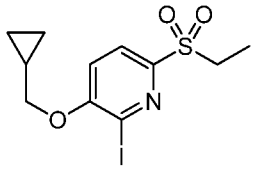
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (4.5 г, 22.4 ммоль) и пиридиний гидрохлорид (26 г, 224 ммоль) нагревали до 160°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 8.87 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.45 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.93 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 3.82 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.72 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 187.9 $(M+1)^+$.

Стадия 5: 6-этилсульфонил-2-иодпиридин-3-ол и 6-этилсульфонил-4-иодпиридин-3-ол



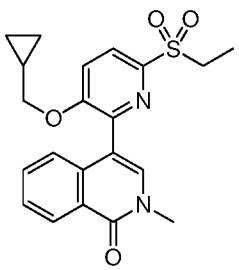
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 4 (3 г, 16 ммоль) в смеси THF (20 мл) и H_2O (20 мл) добавляли KI (662 мг, 4 ммоль) и иод (6.1 г, 24 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 60°C в течение еще 17 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением для удаления THF. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 6-этилсульфонил-2-иодпиридин-3-ола и 6-этилсульфонил-4-иодпиридин-3-ола в виде белых твердых веществ. 6-Этилсульфонил-2-иодпиридин-3-ол: ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.30 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.11 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 313.8 $(M+1)^+$; 6-этилсульфонил-4-иодпиридин-3-ол: ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.23 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 3.31 (q, J = 7.2 Гц, 2 H, перекрывание с пиком растворителя), 1.10 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 313.8 $(M+1)^+$.

Стадия 6: 3-(циклопропилметокси)-6-этилсульфонил-2-иодпиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 3, путем замены 6-этилсульфонил-2-иодпиридин-3-ола на 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.02 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.40 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.38-1.26 (m, 4 H), 0.77-0.73 (m, 2 H), 0.49-0.46 (m, 2 H). ЖХ-МС: 367.8 $(M+1)^+$.

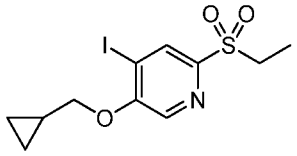
Стадия 7: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-этилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 6 (45 мг, 0.12 ммоль) и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (50 мг, 0.16 ммоль) в диоксане (2.5 мл) и H_2O (0.5 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (9 мг, 0.013 ммоль) и K_3PO_4 (86 мг, 0.4 ммоль) одной порцией при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь перемешивали в течение 12 часов при 90°C в атмосфере N_2. Добавляли воду (15 мл), и смесь экстрагировали DCM (30 мл x 3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, выход: 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 8.11 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.61-7.56 (m, 1 H), 7.53-7.49 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 3.92 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 (q, J = 6.8 Гц, 2 H), 1.33 (t, 3 H), 1.08-1.02 (m, 1 H), 0.54-0.48 (m, 2 H), 0.22-0.21 (m, 2 H). ЖХ-МС: 399.1 $(M+1)^+$.

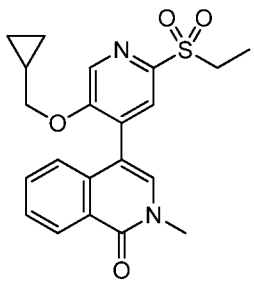
Пример 207: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-этилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-(циклопропилметокси)-2-этилсульфонил-4-иодпиридин



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 199, стадия 3, путем замены 6-этилсульфонил-4-иодпиридин-3-ола на 2-иод-6-метилсульфонилпиридин-3-ол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 4.12 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.37 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.39-1.27 (m, 4 H), 0.76-0.73 (m, 2 H), 0.48-0.46 (m, 2 H). ЖХ-МС: 367.8 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-этилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он

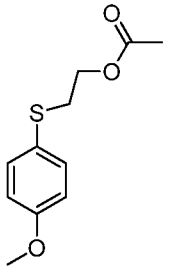


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 206, стадия 7, путем замены 6-этилсульфонил-4-иодпиридин-3-ола на 3-

(циклопропилметокси)-6-этилсульфонил-2-иодпиридин. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.54-8.52 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.63-7.58 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.01 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.44 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.36 (t, 3 H), 1.09-1.05 (m, 1 H), 0.50-0.48 (m, 2 H), 0.19-0.18 (m, 2 H). ЖХ-МС: 399.1 $(M+1)^+$.

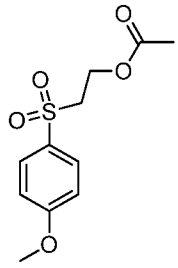
Пример 208: 4-[5-(2-гидроксиэтилсульфонил)-2-метоксифенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он

Стадия 1: 2-(4-метоксифенил)сульфанилэтилацетат



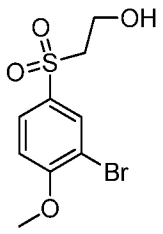
4-Метоксибензол-1-тиол (15.7 г, 0.11 моль), 2-бромэтилацетат (18.8 г, 0.11 моль) и K_2CO_3 (46.6 г, 0.34 моль) в ацетоне (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч., затем смесь фильтровали. После экстракции CH_2Cl_2 и хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~10:1) указанное в заголовке соединение (21.1 г, 83.3%) получали в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.40 (dd, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 2 H), 6.86 (dd, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 2 H), 4.18 (t, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.02 (t, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.03 (s, 3 H). ЖХ-МС: 139.0 $(M-87)^+$.

Стадия 2: 2-(4-метоксифенил)сульфонилэтилацетат



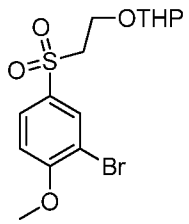
m-CPBA (80.3 г, 467 ммоль) добавляли к указанному в заголовке соединению, стадия 1, (21.1 г, 93.4 ммоль) в CH_2Cl_2 (500 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, смесь подвергали экстракции CH_2Cl_2 и хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~1:1) с получением указанного в заголовке соединения (20.0 г, 83.3%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.85 (dd, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 2 H), 7.04 (dd, J_1 = 6.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 2 H), 4.39 (t, J = 6.0 Гц, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.43 (t, J = 6.0 Гц, 2 H), 1.89 (s, 3 H). ЖХ-МС: 280.9 $(M+Na)^+$.

Стадия 3: 2-(3-бром-4-метоксифенил)сульфонилэтанол



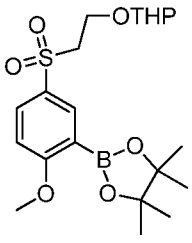
Br_2 (25 г, 155.0 ммоль) добавляли по каплям на протяжении 30 мин к указанному в заголовке соединению со стадии 2 (8.0 г, 31.0 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) при 0°C. Смесь нагревали при 50°C в течение 12 ч. Добавляли водный Na_2SO_3 (200 мл), и pH доводили до значения 8 насыщенным водным $NaHCO_3$. Смесь подвергали экстракции EA и хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.7 г, 27.3%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.11 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.87 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.04 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 4.05-4.00 (m, 5 H), 3.34-3.67 (m, 3 H). ЖХ-МС: 316.9, 318.9 $(M+Na)^+$.

Стадия 4: 2-[2-(3-бром-4-метоксифенил)сульфонилэтокси]оксан



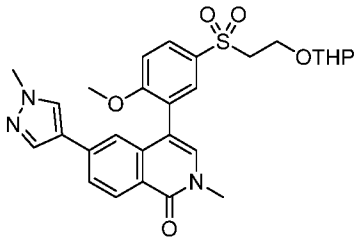
К указанному в заголовке соединению со стадии 3 (1.0 г, 3.4 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (1.4 г, 17.0 ммоль) с последующим добавлением p-толуолсульфоната пиридиния (64.6 мг, 0.34 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч смесь подвергали экстракции CH_2Cl_2 и хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.1 г, 85.6%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.11 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.00 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.51 (dd, J_1 =4.0 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 4.09-4.03(m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.84-3.79 (m, 1 H), 3.79-3.74 (m, 1 H), 3.50-3.46(m, 1 H), 3.45-3.42 (m, 2 H), 1.58-1.37 (m, 6 H). ЖХ-МС: 401.0, 403.0 $(M+Na)^+$.

Стадия 5: 2-[2-метокси-5-[2-(оксан-2-илокси)этилсульфонил]фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



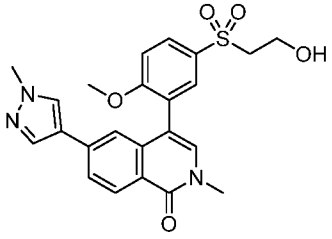
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (700 мг, 1.8 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (938 мг, 3.6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (263 мг, 0.36 ммоль) и AcOK (1.05 г, 10.8 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После проведения колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0 ~ 1:1) указанное в заголовке соединение (300 мг, 39.2%) получали в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.20 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 6.95 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.52 (t, J = 4.0 Гц, 1 H), 4.08-4.01 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.43(t, J = 2.4 Гц, 2 H), 1.58-1.42 (m, 6 H), 1.35 (s, 12 H). ЖХ-МС: 343.0 $(M+H-THP)^+$.

Стадия 6: 4-[2-метокси-5-[2-(оксан-2-илокси)этилсульфонил]фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (325 мг, 0.76 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 41, стадия 2 (201 мг, 0.64 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 мг, 0.08 ммоль) и AcOK (125 мг, 1.28 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали при 70°C в течение 12 ч. После проведения колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1~0:1) получали указанное в заголовке соединение (80 мг, 23.6%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.03 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H) , 7.88 (d, J = 2.4 Гц, 1 H) ,7.58-7.69 (m, 2 H), 7.14-7.18 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 4.50 (t, J = 4.4 Гц, 2 H), 4.06-4.15 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.84-3.90 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.71-3.80 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.49 (t, J = 5.6 Гц, 2 H), 3.41-3.47(m, 1 H), 1.25-1.67 (m, 6 H). ЖХ-МС: 538.2 $(M+H)^+$; 454.1 $(M+H-THP)^+$.

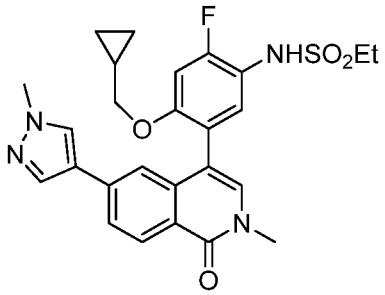
Стадия 7: 4-[5-(2-гидроксиэтилсульфонил)-2-метоксифенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (80 мг, 0.15 ммоль) и p-толуолсульфонат пиридиния (59 мг, 0.31 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После очистки с помощью препаративной TLC

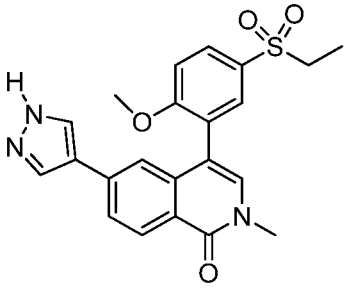
(DCM: MeOH = 10:1) указанное в заголовке соединение (16.47 мг, 24.4%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.05 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59-7.62 (m, 2 H), 7.20 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 4.03-4.11 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 4.16(t, J = 5.2 Гц, 2 H), 2.72 (t, J = 6.4 Гц, 1 H). ЖХ-МС: 454.1 $(M+H)^+$.

Пример 209: N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали за 4 стадии способом, аналогичным описанному в Примере 86, за исключением того, что алкоксид циклопропилметанола заменяли на метоксид натрия на стадии 1. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 9.46 (s,1 H), 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s,1 H), 7.34 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.42 (s,1 H), 7.27-7.25 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 12.4 Гц, 1 H), 3.97-3.96 (m, 2 H, overlapped with solvent peak), 3.85 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.13-3.07 (m, 2 H), 1.30-1.26 (m, 2 H), 0.91-0.90 (m, 1 H), 0.27-0.22 (m, 2 H), 0.04-0.09 (m, 2 H). ЖХ-МС: 511.1 $(M+1)^+$.

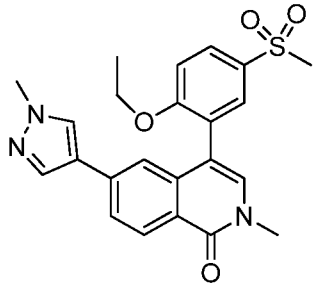
Пример 210: 4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 79, используя 4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол вместо 1-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц) δ 8.26 (d, *J*=8.4 Гц, 1 H), 8.02 (s, 2 H), 7.97-8.00 (m, 1 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.42 (d,

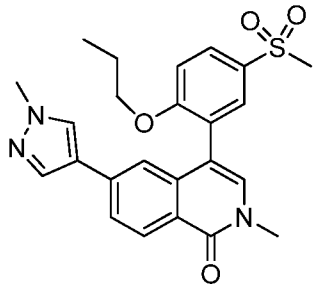
J=8.8 Гц, 1 H), 7.16 (d, *J*=1.2 Гц, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.31 (q, *J*=7.2, 2 H), 1.13 (t, *J*=7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС: 424.0 $(M+1)^+$.

Пример 211: 4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он



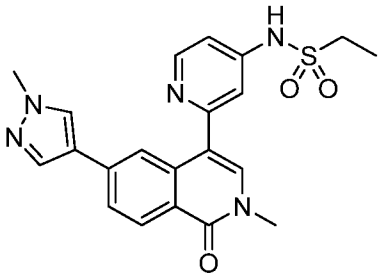
2-(2-Этокси-5-метансульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан получали аналогичным способом, как в Примере 90, стадия 1, и связывали с указанным в заголовке соединением Примера 41, стадия 2, способом, аналогичным описанному в Примере 90, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.06-8.02(m, 1 H), 7.89 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.18 (d, J = 1.2 Гц, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.12 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.17 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 438.1 $(M+1)^+$.

Пример 212: 2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он



2-(5-Метансульфонил-2-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан получали аналогичным способом, как в Примере 90, стадия 1, и связывали с указанным в заголовке соединением Примера 41, стадия 2, способом, аналогичным описанному в Примере 90, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.02 (s, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.68 (s,1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 7.18 (s,1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 4.00 (m, 2 H) 3.93 (s, 3 H), 3.66 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 0.65 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 452.0 $(M+1)^+$.

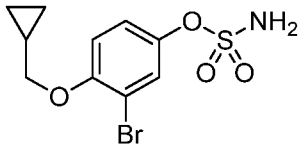
Пример 213: N-[2-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиридин-4-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали сульфонилированием 2-хлорпиридин-4-амина этансульфонилхлоридом, и полученный в результате продукт связывали с указанным в заголовке соединением Примера 46, стадия 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 10.65 (brs,1 H), 8.56 (s,1 H),8.29 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 8.22 (s,1 H), 8.01-7.73 (m, 4 H), 7.37 (s,1 H), 7.18 (s,1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 1.25 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 424.0 $(M+1)^+$.

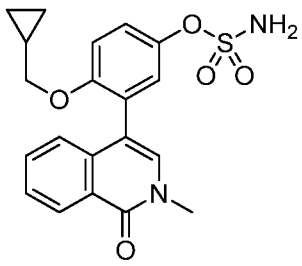
Пример 214: [4-(циклопропилметокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]сульфамат

Стадия 1: [3-бром-4-(циклопропилметокси)фенил]сульфамат



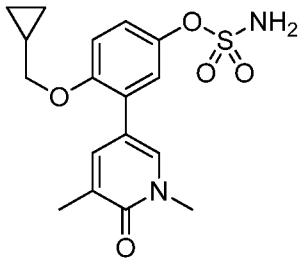
3-Бром-4-(циклопропилметокси)фенол (970 мг, 4.0 ммоль) и сульфамоил хлорид (1.95 г, 16.0 ммоль) в DMA (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Экстракцией из EA и воды получали указанное в заголовке соединение (1.0 г, выход: 78.0%), которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.28 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 6.88 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 3.89 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 1.35-1.25 (m, 1 H), 0.70-0.63 (m, 2 H), 0.43-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 322.0 $(M+1)^+$.

Стадия 2: [4-(циклопропилметокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил] сульфамат



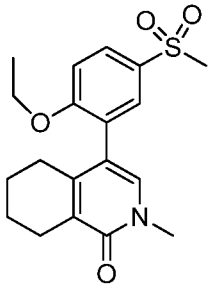
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (300 мг, 0.935 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1 (293 мг, 1.028 ммоль), K_3PO_4 (595 мг, 2.805 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (15 мг) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2, после чего было обнаружено, что сульфамоильная группа была расщеплена до фенола. Очисткой с помощью ВЭЖХ получали фенол (59 мг, 0.184 ммоль) который снова обрабатывали сульфамоил хлоридом (100 мг, 0.87 ммоль) в DMA (3 мл) способом, аналогичным описанному для стадии 1. Препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (64.21 мг, выход: 87.02%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.49 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.35 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.82-3.73 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 1.03-1.90 (m, 1 H), 0.45-0.32 (m, 2 H), 0.13-0.03 (m, 2 H). ЖХ-МС: 401.0 $(M+1)^+$.

Пример 215: [4-(циклопропилметокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил] сульфамат



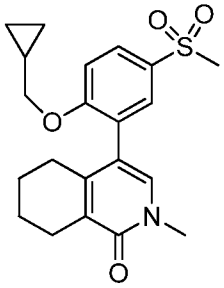
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 214, стадия 2, за исключением того, что 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2(1H)-пиридинон заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.54 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.23-7.18 (m, 2 H), 6.92-6.87 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.84 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25-1.17 (m, 1 H), 0.66-0.59 (m, 1 H), 0.36-0.29 (m, 1 H). ЖХ-МС: 365.1 $(M+1)^+$.

Пример 216: 4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



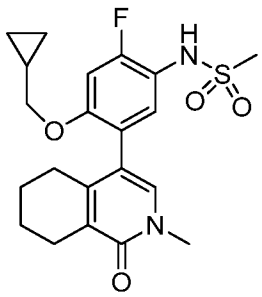
2-Бром-1-этокси-4-метансульфонилбензол получали способом, аналогичным описанному в Примере 46, стадия 1, за исключением того, что иодэтан заменяли на (хлорметил)циклопропан. Указанное в заголовке соединение Примера 163, стадия 3, и 2-бром-1-этокси-4-метансульфонилбензол подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере 89, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.92 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.68 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.20 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.33-2.18 (m, 2 H), 1.65-1.61 (m, 4 H), 1.45-1.02 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 362.0$(M+H)^+$.

Пример 217: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



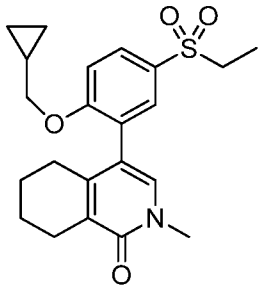
Указанное в заголовке соединение Примера 163, стадия 3, и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензол подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере 89, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.92 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.70 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.92-3.87 (m, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.40-2.30 (m, 2 H), 1.77-1.64 (m, 4 H), 1.21-1.17 (m, 1 H), 0.63-0.61 (m, 2 H), 0.29-0.27 (m, 2 H). ЖХ-МС: 388.1$(M+H)^+$.

Пример 218: N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид



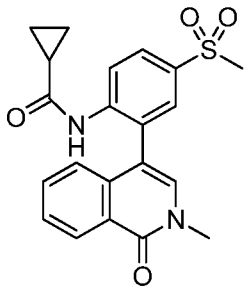
N-[5-бром-4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метансульфонамид получали в 3 стадии способом, аналогичным описанному в Примере 86, за исключением того, что алкоксид циклопропилметанола заменяли на метоксид натрия на стадии 1 и метансульфонилхлорид заменяли на этансульфонилхлорид на стадии 3. Указанное в заголовке соединение Примера 163, стадия 3, и N-[5-бром-4-(циклопропилметокси)-2-фторфенил]метансульфонамид подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере 89, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.29 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 12.0 Гц, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 3.76-3.75 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 2.70-2.60 (m, 2 H), 2.36-2.17 (m, 2 H), 1.80-1.70 (m, 2 H), 1.69-1.64 (m, 2 H), 1.20-1.10 (m, 1 H), 0.60-0.50 (m, 2 H), 0.27-0.25 (m, 2 H). ЖХ-МС: 421.1$(M+H)^+$.

Пример 219: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



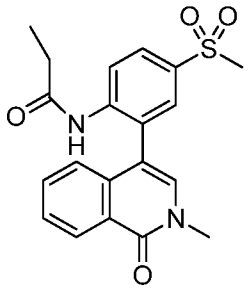
2-Бром-1-(циклопропилметокси)-4-(этансульфонил)бензол получали способом, аналогичным описанному в Примере 79, стадия 3, за исключением того, что алкоксид циклопропилметанола заменяли на метоксид натрия. Указанное в заголовке соединение Примера 163, стадия 3, и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-(этансульфонил)бензол подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере 89, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 7.83 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.56 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.02-3.90 (m, 2 H), 3.43 (s, 3 H), 3.29-3.23 (m, 2 H), 2.49-2.44 (m, 4 H), 1.61-1.50 (m, 4 H), 1.15-1.08 (m, 5 H), 0.53-0.51 (m, 2 H), 0.29-0.27 (m, 2 H). ЖХ-МС: 402.0$(M+H)^+$.

Пример 220: N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]циклопропанкарбоксамид



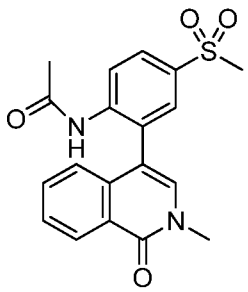
2-Бром-4-метансульфониланилин связывали с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 89, стадия 2. Полученный в результате продукт подвергали взаимодействию с циклопропанкарбонил хлоридом, используя диизопропилэтиламин в THF с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.38 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.23 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.96 (d, J= 8.8 Гц, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.53 - 7.64 (m, 3 H), 6.94 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.25 (m, 3 H), 1.64 (brs, 1 H), 0.52 - 0.75 (m, 4 H). ЖХ-МС: 397.0 $(M+1)^+$.

Пример 221: N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]пропанамид



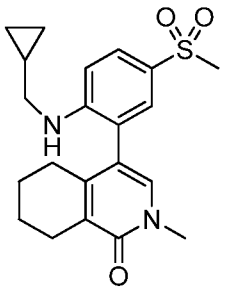
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 220, за исключением того, что пропаноилхлорид заменяли на циклопропанкарбонил хлорид. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.70 (d, *J*=8.8 Гц, 1 H), 8.57 (d, *J*=6.4 Гц, 1 H), 8.04 (dd, *J*=2.0, 8.8 Гц, 1 H), 7.88 (d, *J*=2.0 Гц, 1 H), 7.55-7.65 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.01-7.20 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 2.00-2.21 (m, 2 H), 0.93 (t, *J*=7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 385.0 $(M+1)^+$.

Пример 222: N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]ацетамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 220, за исключением того, что ацетилхлорид заменяли на циклопропанкарбонил хлорид. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.67 (d, *J*=8.8 Гц, 1 H), 8.51 (d, *J*=7.6 Гц, 1 H), 8.03 (dd, *J*=2.0, 6.8 Гц, 1 H), 7.86 (d, *J*=2.0 Гц, 1 H), 7.62-7.67 (m, 1 H), 7.57-7.62 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.07-7.10 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H). ЖХ-МС: 371.0 $(M+1)^+$.

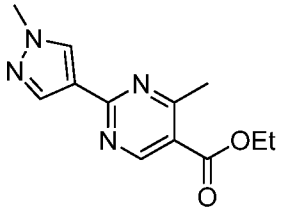
Пример 223: 4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он



Сульфонильное соединение Примера 194 связывали, как описано в Примере 163, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.89 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.51 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.69 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 3.04-3.02 (m, 5 H), 2.67-2.62 (m, 2 H), 2.26-2.24 (m, 2 H), 1.78-1.76 (m, 2 H), 1.75-1.74 (m, 2 H), 1.05-1.02 (m, 1 H), 0.58-0.54 (m, 2 H), 0.23-0.21 (m, 2 H). ЖХ-МС: 387.0$(M+H)^+$.

Пример 224: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

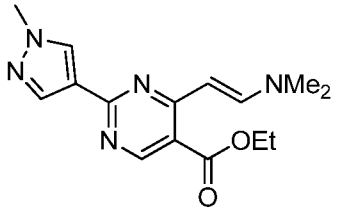
Стадия 1: этил 4-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиримидин-5-карбоксилат



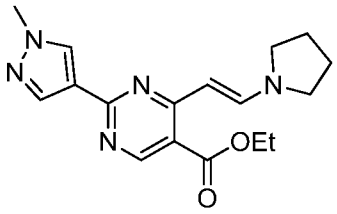
Этил 2-хлор-4-метилпиримидин-5-карбоксилат (1.0 г, 5.0 ммоль), 1-метил-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1.24 г, 6.0 ммоль), K_3PO_4 (3.18 мг,

15.0 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (100 мг) в диоксане (15 мл) и H_2O (3 мл) нагревали при 120°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 1:1) получали указанное в заголовке соединение (72 мг, выход: 32.0%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.08 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 4.40 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 247.1 $(M+1)^+$.

Стадия 2: этил 4-[(E)-2-(диметиламино)этенил]-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиримидин-5-карбоксилат и этил 2-(1-метилпиразол-4-ил)-4-[(E)-2-пирролидин-1-илэтенил]пиримидин-5-карбоксилат

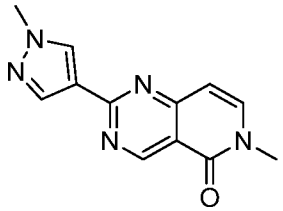


и nd



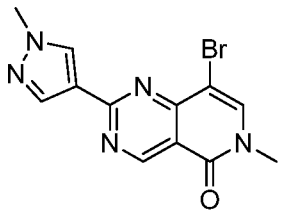
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (800 мг, 3.22 ммоль), DMF-DMA (15.0 мл) и пирролидин (3.0 мл) нагревали при 120°C в течение 5 ч. Экстракцией EA получали смесь указанных в заголовке соединений (500 мг, ~70:30 с помощью ЖХ-МС), которые использовали без очистки. ЖХ-МС: 328.1 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Смесь указанных в заголовке соединений со стадии 2 (500 мг) обрабатывали этанольным раствором метиламина (15 мл, 30% CH_3NH_2 в EtOH) и нагревали при 80°C в течение 5 ч. После концентрирования, полученные в результате твердые вещества растирали с гексаном (10 мл) и собирали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 55.0%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.57 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 6.59 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H). ЖХ-МС: 242.0 $(M+1)^+$.

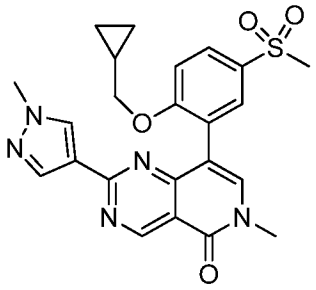
Стадия 4: 8-бром-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (220 мг, 0.912 ммоль) и Br_2 (146 мг, 0.912 ммоль) в HOAc (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Добавляли воду (150 мл), и полученное в результате твердое вещество собирали и растирали с DCM:PE = 10:1 (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход: 69.0%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.54 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H).

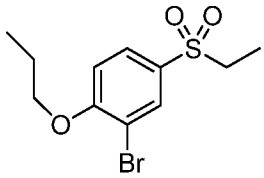
Стадия 5: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (200 мг, 0.627 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (266 мг, 0.752 ммоль), K_3PO_4 (400 мг, 1.881 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (10 мг) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. После препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (104.5 мг, 35.8%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.64 (s, 1 H), 8.24-8.18 (m, 2 H), 8.07 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.91(d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.13-1.01 (m, 1 H), 0.54-0.44 (m, 2 H), 0.21-0.14 (m, 1 H). ЖХ-МС: 466.1 $(M+1)^+$.

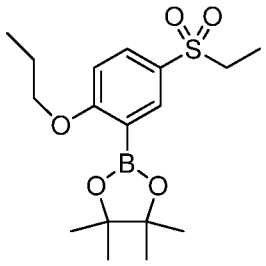
Пример 225: 8-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

Стадия 1: 2-бром-4-этилсульфонил-1-пропоксибензол



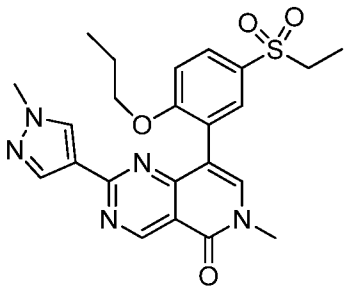
К раствору n-пропанола (224 мг, 3.74 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (112 мг, 2.80 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли 2-бром-4-(этансульфонил)-1-фторбензол (500 мг, 1.87 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавлением насыщенного NH_4Cl (10 мл) с последующей экстракцией EA получали указанное в заголовке соединение (300 мг, выход: 52.3%), которое сразу использовали.

Стадия 2: 2-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



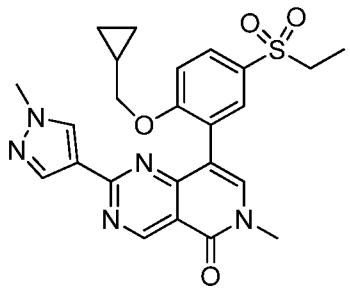
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (300 мг, 0.98 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (622 мг, 2.45 ммоль), KOAc (288 мг, 2.94 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (92 мг, 0.10 ммоль) и X-Phos (62 мг, 0.13 ммоль) в диоксане (5 мл) продували Ar и нагревали при 70°C в течение 12 ч. Экстракцией CH_2Cl_2 и хроматографией на силикагеле (PE:EA = 20:1~5:1) получали указанное в заголовке соединение (200 мг, выход: 57.7%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.13 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.95 (d, J = 8.8 Гц,1 H), 4.02 (t, J = 5.6 Гц, 2 H), 3.13 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.89 (q, J = 6.8 Гц, 2 H), 1.36-1.25 (m, 15 H), 1.12 (t, J = 6.8 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 272.9 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 8-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



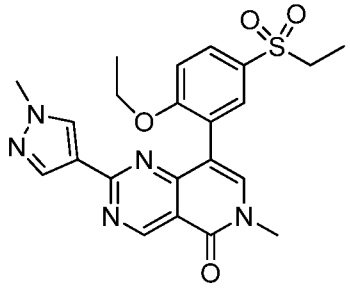
Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (60 мг, 0.17 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 224, стадия 4 (64 мг, 0.20 ммоль), K_3PO_4 (108 мг, 0.51 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (15 мг, 0.02 ммоль) в диоксане (8 мл) продували N_2 и нагревали при 70°C в течение 18 ч. Экстракцией CH_2Cl_2 и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (66.11 мг, выход: 83.3%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.03-3.95 (m, 5 H), 3.67 (s, 3 H), 3.20 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.67-1.60 (m, 2 H), 1.36 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.81 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 468.2 $(M+1)^+$.

Пример 226: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



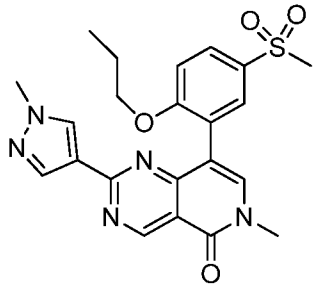
Указанное в заголовке соединение получали в три стадии способом, аналогичным описанному в Примере 225, за исключением того, что циклопропилметанол заменяли на n-пропанол на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.64 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.10 (d, J = 8.4 Гц,1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.90 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.33 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.08-1.06 (m, 1 H), 0.52-0.47 (m, 2 H), 0.21-0.17 (m, 2 H). ЖХ-МС: 480.2 $(M+H)^+$.

Пример 227: 8-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



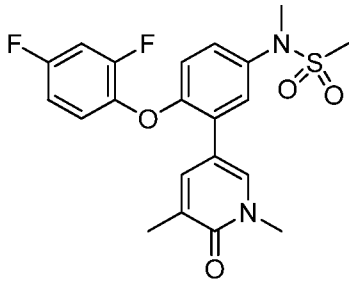
Указанное в заголовке соединение получали в три стадии способом, аналогичным описанному в Примере 225, за исключением того, что этанол заменяли на n-пропанол на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.13 (q, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.34 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.81 (t, J = 6.8 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 454.1 $(M+H)^+$.

Пример 228: 8-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



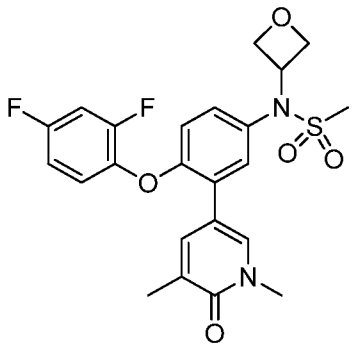
2-Бром-4-метилсульфонил-1-пропоксибензол получали способом, аналогичным описанному в Примере 46, стадия 1, за исключением того, что 1-хлорпропан заменяли на (хлорметил)циклопропан, и полученный в результате продукт использовали для получения 4,4,5,5-тетраметил-2-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)-1,3,2-диоксаборолана способом, аналогичным описанному в Примере 225, стадия 2, который затем использовали с получением указанного в заголовке соединения аналогичным способом, как в Примере 225, стадия 3. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.64 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.99 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.01 (t, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H), 1.67-1.61 (m, 2 H), 0.78 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 454.1 $(M+H)^+$.

Пример 229: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-метилметансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 102 (56 мг, 0.13 ммоль) в DMF (0.2 мл) обрабатывали NaH (60% дисперсия в масле, 6 мг, 0.16 ммоль). Через около 15 мин добавляли метилиодид (0.012 мл, 0.2 ммоль). После завершения реакции хроматографией на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (55 мг, 0.13 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.17 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 6.82 (d, *J*=8.84 Гц, 1 H) 7.21 - 7.40 (m, 3 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.82 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 435.

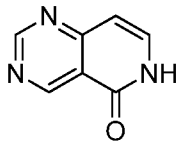
Пример 230: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-(оксетан-3-ил)метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 102 (46 мг, 0.11 ммоль), Cs_2CO_3 (150 мг, 0.46 ммоль), KI (10 мг, 0.06 ммоль) и оксетан-3-ил 4-метилбензолсульфонат (30 мг, 0.13 ммоль) в DMF (0.9 мл) подвергали воздействию микроволн при 130°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительный оксетан-3-ил 4-метилбензолсульфонат (65 мг, 0.29 ммоль) и Cs_2CO_3 (126 мг, 0.39 ммоль) и возобновляли воздействие микроволн при 130°C в течение еще 2 ч. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EA) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 0.04 ммоль) в виде твердого вещества кремового цвета с выходом 38%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H) 4.41 (t, *J*=6.82 Гц, 2 H) 4.58 (t, *J*=6.95 Гц, 2 H) 5.30 (quin, *J*=7.01 Гц, 1 H) 6.83 (d, *J*=8.84 Гц, 1 H) 7.06 - 7.20 (m, 1 H) 7.22 - 7.35 (m, 2 H) 7.39 (d, *J*=2.53 Гц, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.83 (d, *J*=2.27 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ 477.

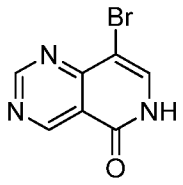
Пример 231: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

Стадия 1: 6H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



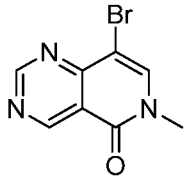
В атмосфере N_2 этил 3-оксобутаноат (40.12 г, 0.31 моль) и 1,3,5-триазин (25.00 г, 0.31 моль) в сухом EtOH (90 мл) нагревали при 80°C в течение 2 ч, добавляли EtONa (8.39 г, 0.12 моль) и продолжали нагревание при 80°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (300 мл). Подкислением концентрированной HCl (50 мл) получали осадок, который собирали и промывали холодным ацетоном (20 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1.20 г, выход: 2.6%) в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 11.92 (brs, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 7.72 (dd, J_1=7.6 Гц, J_2=6.4 Гц, 1 H), 6.57 (d, J=7.6 Гц, 1 H).

Стадия 2: 8-бром-6H-пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



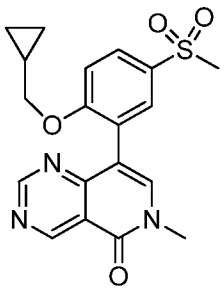
К указанному в заголовке соединению со стадии 1 (200 мг, 1.36 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NBS (242 мг, 1.36 ммоль) при 0°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч, и затем концентрировали и обрабатывали ацетоном (20 мл). Полученное в результате твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход: 71.6%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 12.25 (brs, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 9.42 (s, H), 8.12 (d, J=6.0 Гц, 1 H).

Стадия 3: 8-бром-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Гидрид натрия (21 мг, 0.53 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к указанному в заголовке соединению со стадии 2 (100 мг, 0.44 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 0.5 ч добавляли MeI (126 мг, 0.88 ммоль) и продолжали перемешивание при 0°C в течение 2 ч. Последующей экстракцией EA получали указанное в заголовке соединение (80 мг, выход: 75.3%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 9.47 (s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 3.54 (s, 3 H). ЖХ-МС: 240.0, 242.0 $(M+H)^+$.

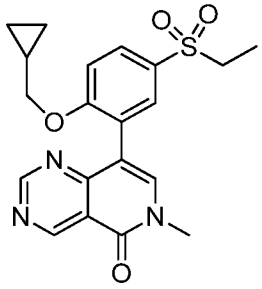
Стадия 4: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (100 мг, 0.42 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (147 мг, 0.42 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (62 мг, 0.08 ммоль), K_3PO_4 (221 мг, 1.04 ммоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0.5 мл) продували N_2 и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Последующей экстракцией CH_2Cl_2, хроматографией на силикагеле (PE:EA = 2:1~0:1) и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (54.57 мг, выход: 34.2%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: (DMSO-

d6, 400 МГц) δ: 9.54 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.93 (dd, J_1=8.8 Гц, J_2=2.4 Гц, 1 H), 7.85 (d, J=2.4 Гц, 1 H), 7.31 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 3.91 (d, J=6.8 Гц, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 0.94-0.92 (m, 1 H), 0.35-0.30 (m, 2 H), 0.10-0.06 (m, 2 H). ЖХ-МС: 386.0 $(M+H)^+$.

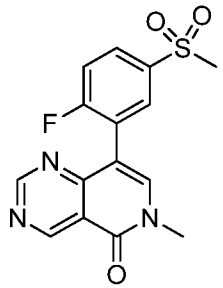
Пример 232: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



2-[2-(Циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан, полученный в Примере 226, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением из Примера 231, стадия 3, аналогичным способом, как в Примере 231, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 9.54 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.88 (dd, J_1=8.8 Гц, J_2=2.4 Гц, 1 H), 7.80 (d, J=2.4 Гц, 1 H), 7.31 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 3.92 (d, J=6.8 Гц, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.27 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3 H), 0.94-0.93 (m, 1 H), 0.34-0.32 (m, 2 H), 0.10-0.08 (m, 2 H). ЖХ-МС: 400.0 $(M+H)^+$.

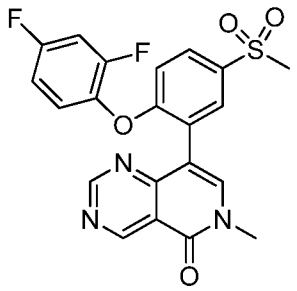
Пример 233: 8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

Стадия 1: 8-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



2-Бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензол заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 225, стадия 1, и преобразовывали в 2-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан способом, аналогичным описанному в Примере 225, стадия 2, и затем подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 231, стадия 3, способом, аналогичным описанному в Примере 231, стадия 4. ЖХ-МС: 333.9 $(M+H)^+$.

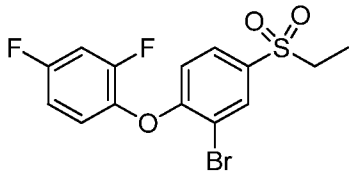
Стадия 2: 8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (60 мг, неочищенное), 2,4-дифторфенол (35 мг, 0.27 ммоль) и Cs_2CO_3 (176 мг, 0.54 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Экстракцией EA и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (10.04 мг, выход: 13.6% за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.73 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.19-7.17 (m, 1 H), 6.97-6.89 (m, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.12 (s, 3 H). ЖХ-МС: 444.1 $(M+H)^+$.

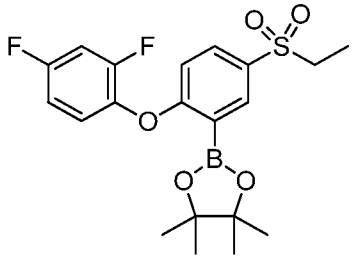
Пример 234: 8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он

Стадия 1: 1-(2-бром-4-этилсульфонилфенокси)-2,4-дифторбензол



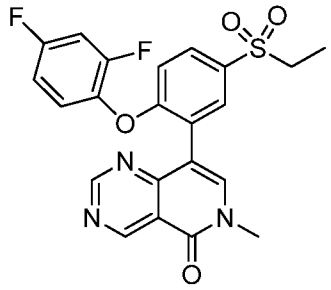
2-Бром-1-фтор-4-этилсульфонилбензол (130 мг, 0.49 ммоль), 2,4-дифторфенол (78 мг, 0.60 ммоль) и Cs_2CO_3 (478 мг, 1.47 ммоль) в DMSO (5 мл) нагревали при 100°C в течение 12 ч. Экстракцией EA получали указанное в заголовке соединение (150 мг, выход: 80.5%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.18 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), δ 7.75 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 1.6 Гц, 1 H), 7.22-7.16 (m, 1 H), 7.06-6.95 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.16 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 395.8 $(M+NH_4)^+$.

Стадия 2: 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение со стадии 1 заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 225, стадия 1, и подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 225, стадия 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.11 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), δ 7.95 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.55-7.50 (m, 1 H), 7.29-7.23 (m, 1 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.32 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.26 (s, 12 H), 1.12 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 342.8 (M+H) (свободная бороновая кислота)$^+$.

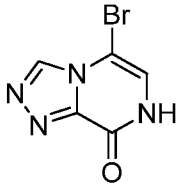
Стадия 3: 8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 2 заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 225, стадия 2, и указанное в заголовке соединение Примера 231, стадия 3, заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 224, стадия 4, и подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 225, стадия 3. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.60 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.94 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.09 (m, 1 H), 7.03-6.97 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.27 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.30 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 458.0 (M+H)$^+$.

Пример 235: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 5-бром-7H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он



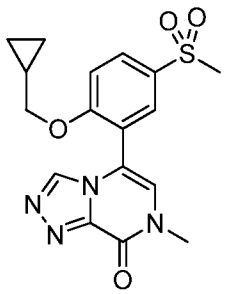
К раствору 5-бром-8-метокси-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразина (Borchardt WO2011/112766) (500 мг, 2.18 ммоль) в HOAc (3 мл) добавляли HCl (1 н., 5.00 мл). Смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход: 85%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 11.78 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 6.0 Гц, 1 H). ЖХ-МС: 214.9(M+H)$^+$.

Стадия 2: 5-бром-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он



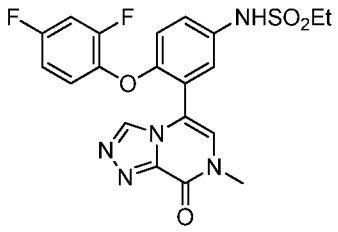
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (400 мг, 1.86 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли NaH (149 мг, 3.72 ммоль, 60% в минеральном масле) порциями при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч, и добавляли метилиодид (792 мг, 5.58 ммоль). После перемешивания при 20°C в течение 5 ч добавляли воду. Экстракцией метиленхлоридом:2-пропанолом (10:1) получали указанное в заголовке соединение (200 мг, выход: 47%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без очистки. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 9.26 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 3.42 (s, 3 H). ЖХ-МС: 228.9$(M+H)^+$.

Стадия 3: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (40 мг, 0.175 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (62 мг, 0.175 ммоль), K_3PO_4 (93 мг, 0.438 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (13 мг, 0.018 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (1 мл) продували N_2 и подвергали воздействию микроволн при 70°C в течение 2 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:4) с последующей препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (31.89 мг, выход: 48.6%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*6, 400 МГц): δ 8.91 (s, 1 H), 8.06 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.96 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.43-7.04 (m, 2 H), 4.04 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 0.99-0.96 (m, 1 H), 0.41-0.36 (m, 2 H), 0.23-0.20 (m, 2 H). ЖХ-МС: 375.0$(M+H)^+$.

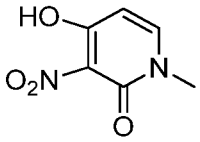
Пример 236: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 235, стадия 2 (40 мг, 0.175 ммоль), N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамид (77 мг, 0.175 ммоль), K_3PO_4 (93 мг, 0.438 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (13 мг, 0.018 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (1 мл) продували N_2 и подвергали воздействию микроволн при 70°C в течение 2 ч. Препаративной ВЭЖХполучали указанное в заголовке соединение (38.75 мг, выход: 49.3%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.60 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.45 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.10-7.05 (m, 1 H), 6.99-6.88 (m, 3 H), 6.74 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.40 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС**:** 462.0$(M+H)^+$.

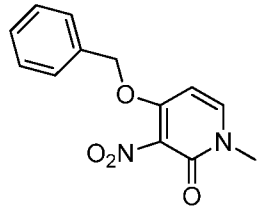
Пример 237: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он

Стадия 1: 3-нитро-4-гидрокси-1-метилпиридин-2-он



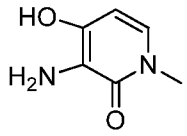
К 4-гидрокси-3-нитро-1H-пиридин-2-ону (300 мг, 1.9 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (176 мг, 4.4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C в атмосфере N_2. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям CH_3I (272 мг, 1.9 ммоль) в DMF (5 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl, pH доводили до значения ~3 с помощью 1 н. HCl и экстракцией EA получали остаток, который растирали с MeOH (0.5 мл):EA (10 мл):PE (5 мл). После фильтрования мелкий порошок выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.75 (d, *J*=7.2 Гц, 1 H), 6.17 (d, *J*=7.2 Гц, 1 H) 3.54 (s, 3 H). ЖХ-МС: 171.0 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 1-метил-3-нитро-4-фенилметоксипиридин-2-он



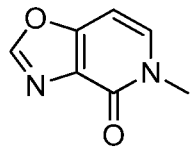
К указанному в заголовке соединению со стадии 1 (300 мг, 1.7 ммоль) в CH_3CN (15 мл) добавляли K_2CO_3 (726 мг, 5.2 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 30 мин добавляли бензилбромид (450 мг, 2.6 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 20 ч. После экстракции CH_2Cl_2 остаток растирали с PE:EA (3:1) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.43-7.29 (m, 6 H), 6.12 (d, *J*=7.2 Гц, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H). ЖХ-МС: 261.0 $(M+1)^+$.

Стадия 3: 3-амино-4-гидрокси-1-метилпиридин-2-он гидрохлорид



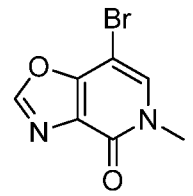
К указанному в заголовке соединению со стадии 2 (2.00 г, 7.69 ммоль, 1.00 экв.) в MeOH (50 мл) / EtOH (50 мл) / DMF (10 мл) добавляли Pd-C (10%, 0.2 г) в атмосфере N_2. Суспензию три раза продували H_2 и гидрировали баллонным водородом в течение 5 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и добавляли безводную HCl в метаноле (10 мл, 1.25 M). Концентрированием получали остаток, который второй раз обрабатывали HCl в метаноле. Выпариванием летучих компонентов и растиранием с DCM (30 мл) / гексаном (30 мл) получали указанное в заголовке соединение (1.29 г, 7.30 ммоль, выход: 95%) в виде розовой HCl соли после высушивания. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ: 9.45-8.02(br, 3 H), 7.64 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 3.27 (d, J=7.6 Гц, 1 H), 3.43(s, 3H). ЖХ-МС: 163.0 $(M+Na)^+$.

Стадия 4: 5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он



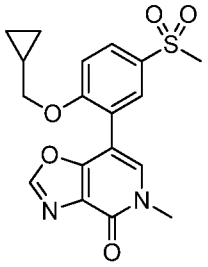
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (500 мг, 2.8 ммоль) в триэтилортоформиате (10 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь концентрировали под вакуумом при 55°C и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход: 30%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.99 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 6.60 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.69 (s, 3 H).

Стадия 5: 7-бром-5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он



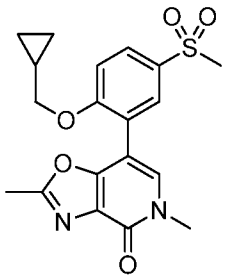
К указанному в заголовке соединению со стадии 4 (100 мг, 0.7 ммоль) в CH_3CN (5 мл) добавляли NBS (154 мг, 0.8 ммоль) при 20°C. Через 2 ч смесь концентрировали под вакуумом при 45°C. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1~2:1) получали указанное в заголовке соединение (70 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.04 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H).

Стадия 6: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (60 мг, 0.3 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0.4 мл) перемешивали при 15°C в атмосфере N_2 в течение 30 мин. Добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (19 мг, 0.026 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (120 мг, 0.3 ммоль) и K_3PO_4 (166 мг, 0.8 ммоль) при 15°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч. Очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (EA) и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (20.63 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.03 (d, J=2.0 Гц, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.96 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.09 (d, J=8.4 Гц, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H), 1.18 (m, 1 H), 0.60 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). ЖХ-МС: 375.1 $(M+H)^+$.

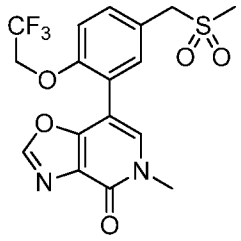
Пример 238: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он



Указанное в заголовке соединение получали из указанного в заголовке соединения Примера 237, стадия 3, способом, аналогичным описанному в Примере 237, стадии 4-6, за исключением того, что триэтилортоацетат заменяли на триэтилортоформиат. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.25 (q, *J*=4.72 Гц, 2 H) 0.48 (q, *J*=5.89 Гц, 2 H) 1.11 (m, 1 H) 2.54 (s,

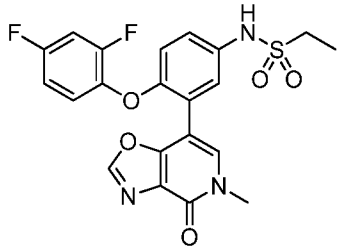
3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 4.00 (d, *J*=6.82 Гц, 2 H) 7.34 (d, *J*=8.59 Гц, 1 H) 7.88 - 7.98 (m, 3 H). ЖХ-МС: 389 $(M+H)^+$.

Пример 239: 5-метил-7-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он



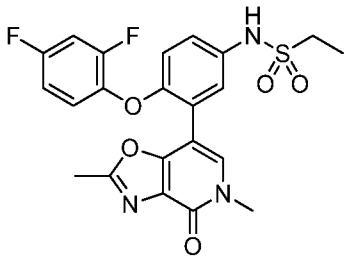
Указанное в заголовке соединение Примера 237, стадия 5, и указанное в заголовке соединение Примера 370, стадия 1, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 237, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.00 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.02 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.42(q, J = 8.0 Гц, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H). ЖХ-МС: 417.0$(M+H)^+$.

Пример 240: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид



N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамид получали из указанного в заголовке соединения Примера 122, стадия 1, и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана способом, аналогичным описанному в Примере 208, стадия 5, и подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 237, стадия 5, способом, аналогичным описанному в Примере 237, стадия 6. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.01 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.48 (d, J=2.4 Гц, 1 H), 7.22 (dd, J_1=8.8 Гц, J_2=2.4 Гц, 1 H), 7.18 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.17 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.43 (t, J=7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 462.1 $(M+H)^+$.

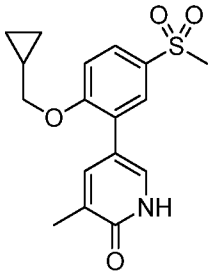
Пример 241: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,5-диметил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид



7-Бром-2,5-диметил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он, полученный в Примере 238, и N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамид, полученный в Примере 240, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 237, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.23 (t, *J*=6.95 Гц, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 3.13 (d, *J*=7.83 Гц, 2 H) 3.58 (s, 3 H) 6.95 (d, *J*=8.59 Гц, 1 H) 7.03 - 7.30 (m, 3 H) 7.30 - 7.48 (m, 2 H) 7.91 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H). ЖХ-МС: 476 $(M+H)^+$.

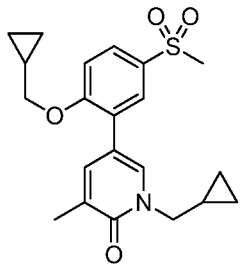
Пример 242: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1H-пиридин-2-он



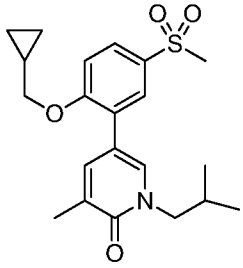
5-Бром-3-метил-1H-пиридин-2-он (950 мг, 5.05 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (2.93 г, 5.95 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (365 мг, 0.5 ммоль) и K_3PO_4 (2.14 г, 10.1 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (5 мл) продували N_2 и нагревали при 70°C в течение 12 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:DCM:EA = 3:0:1 до 0:1:3) получали неочищенное указанное в заголовке соединение (990 мг) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 12.57 (brs, 1 H), 7.84 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Гц,1 H), 3.96 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 1.40-1.25 (m, 1 H), 0.67-0.65 (m, 2 H), 0.37-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 334.1 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он



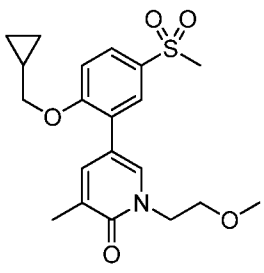
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (80 мг), K_2CO_3 (77 мг, 0.56 ммоль), бромметилциклопропан (62 мг, 0.46 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 70°C в течение 4 ч. Экстракцией EA и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (17 мг) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.89 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.34-1.26 (m, 2 H), 0.68-0.65 (m, 2 H), 0.65-0.61 (m, 2 H), 0.44-0.43 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 388.2 $(M+1)^+$.

Пример 243: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(2-метилпропил)пиридин-2-он



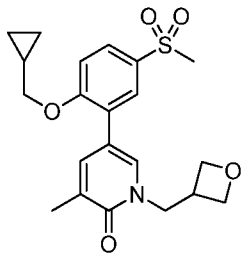
Указанное в заголовке соединение из Примера 242, стадия 1, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 242, стадия 2, за исключением того, что 1-бром-2-метилпропан заменяли на бромметилциклопропан с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.85-7.82 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.94 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.83 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.30-2.26 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 1.00 (s, 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.69-0.65 (m, 2 H), 0.38-0.35 (m, 2 H). ЖХ-МС: 390.2 $(M+1)^+$.

Пример 244: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(2-метоксиэтил)-3-метилпиридин-2-он



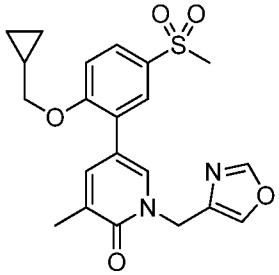
Указанное в заголовке соединение из Примера 242, стадия 1, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 242, стадия 2, за исключением того, что 1-бром-2-метоксиэтан заменяли на бромметилциклопропан с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.86-7.83 (m, 2 H), 7.65 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.22 (t, J = 4.8 Гц, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.74 (t, J = 4.8 Гц, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.30-1.27 (m, 1 H), 0.70-0.66 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 392.2 $(M+1)^+$.

Пример 245: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(оксетан-3-илметил)пиридин-2-он



Гидрид натрия (42 мг, 1.04 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к указанному в заголовке соединению из Примера 242, стадия 1 (80 мг), в безводном DMF (4 мл) После перемешивания в течение 1 ч добавляли оксетан-3-илметилметансульфонат (173 мг, 1.04 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Экстракцией EA из 1 M HCl и очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (24.0 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.85 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.83 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 4.57 (t, J = 6.4 Гц, 1 H), 4.30 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.32-1.27 (m, 1 H), 0.72-0.68 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 404.1 $(M+1)^+$.

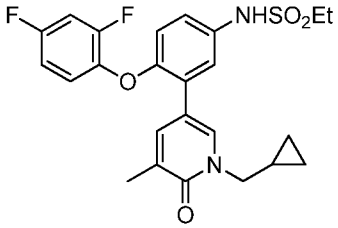
Пример 246: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(1,3-оксазол-4-илметил)пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение из Примера 242, стадия 1, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 245, за исключением

того, что 1,3-оксазол-4-илметилметансульфонат заменяли на оксетан-3-илметилметансульфонат с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.82 (s, 5 H), 7.52 (s, 1 H), 7.01 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.94 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 1.27-1.24 (m, 1 H), 0.68-0.65 (m, 2 H), 0.37-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС: 415.1 $(M+1)^+$.

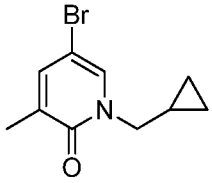
Пример 247: N-[3-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



5-Бром-3-метил-1H-пиридин-2-он N-алкилировали бромметилциклопропаном с получением 5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-она. 5-Бром-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он (100 мг, 0.41 ммоль), [2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфониламино)фенил]бороновую кислоту (217 мг, 0.5 моль), K_3PO_4 (263 мг, 1.24 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг, 41.3 мкмоль) в диоксане (8 мл)/воде (1 мл) продували N_2 и нагревали при 70-80°C в течение 12 ч. Препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (56.0 мг, выход 28.6%) в виде тускло-красного полутвердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): *δ* 7.74 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.10-7.15(m, 1 H), 6.92-7.00 (m, 2 H), 6.82-6.89 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.71 (br. s., 1 H), 3.93 (d, *J*=7.2 Гц, 3 H), 3.12-3.21 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.22-1.33 (m, 1 H), 0.57-0.67 (m, 2 H), 0.36-0.43 (m, 2 H). ЖХ-МС: 475.1 $(M+1)^+$.

Пример 248: N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид

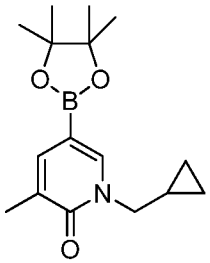
Стадия 1: 5-бром-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он



Карбонат калия (1.32 г, 9.57 ммоль) добавляли к 5-бром-3-метил-2-гидроксипиридину (600 мг, 3.19 ммоль) и бромметилциклопропану (861 мг, 6.38 ммоль) в DMF (6 мл). После нагревания при 70°C в течение 3 ч экстракцией EA и хроматографией на силикагеле (PE:EA = 30:1~10:1) получали указанное в заголовке соединение (510 мг,

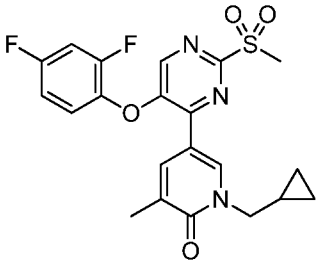
выход: 66.0%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.39 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.26 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.77 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 242.1; 244.1 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 1-(циклопропилметил)-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он



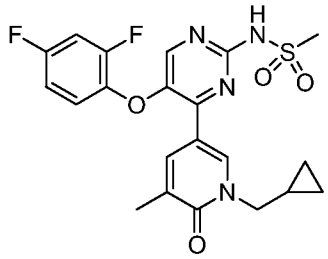
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (480 мг, 1.98 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1.01 г, 3.96 ммоль), KOAc (582 мг, 5.94 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (146 мг, 0.20 ммоль) в диоксане (9 мл) продували N_2 и нагревали до 70°C в течение 8 ч. После хроматографии на силикагеле (PE:EA = 30:1~10:1) получали указанное в заголовке соединение (415 мг, ~70% чистоты по ^{1}H ЯМР, выход: 55.1%) в виде светло-желтого масла. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.69 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 3.82 (d, J= 6.8 Гц, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H), 1.27-1.1.16 (m, 1 H), 0.61 -0.56 (m, 2 H), 0.42 -0.39 (m, 2 H). ЖХ-МС: 290.3 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 1-(циклопропилметил)-5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метилпиридин-2-он



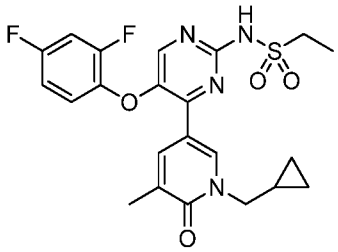
Указанное в заголовке соединение Примера 149, стадия 3 (200 мг, 0.62 ммоль), указанное в заголовке соединение со стадии 2 (250 мг, 0.69 ммоль, чистота 70%), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 мг, 0.12 ммоль) и K_3PO_4 (3 M, 0.6 мл) в диоксане (6 мл) продували N_2 и нагревали до 70°C в течение 4 ч. После хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1~1:1) получали указанное в заголовке соединение (220 мг, выход: 78.8%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.45 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.24-7.22 (m, 1 H), 7.12-7.10 (m, 1 H), 7.10-7.03 (m, 1 H), 3.92 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.27-1.21 (m, 1 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.42-0.38 (m, 2 H). ЖХ-МС: 448.1 $(M+H)^+$.

Стадия 4: N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



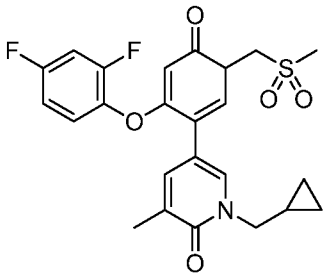
Метансульфонамид (68 мг, 0.71 ммоль), NaH (28 мг, 0.7 ммоль, 60% в минеральном масле) и указанное в заголовке соединение со стадии 3 (80 мг, 0.18 ммоль) в DMF (2 мл) подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, с получением указанного в заголовке соединения (45.00 мг, выход: 54.4%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.81 (s, 1 H), 8.60 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.05-6.98 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 3.87 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.25-1.22 (m, 1 H), 0.64-0.59 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 463.1 $(M+H)^+$.

Пример 249: N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 248, стадия 3, обрабатывали $EtSO_2NH_2$ вместо $MeSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 248, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.09 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.04-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 3.87 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.64 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.44 (t, J= 7.2 Гц, 3 H), 1.25-1.23 (m, 1 H), 0.62-0.60 (m, 2 H), 0.38-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС: 477.2 $(M+H)^+$.

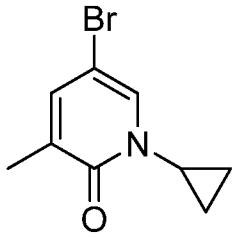
Пример 250: 1-(циклопропилметил)-5-[6-(2,4-дифторфенокси)-3-(метилсульфонилметил)-4-оксоциклогекса-1,5-диен-1-ил]-3-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение из Примера 248, стадия 2, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 381, стадия 4, способом, аналогичным описанному в Примере 248, стадия 3, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.47 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.18-7.16 (m, 1 H), 7.04-7.02 (m, 1 H), 7.01-6.98 (m, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.86 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 0.65-0.60 (m, 2 H), 0.42-0.39 (m, 2 H). ЖХ-МС: 477.1 $(M+H)^+$.

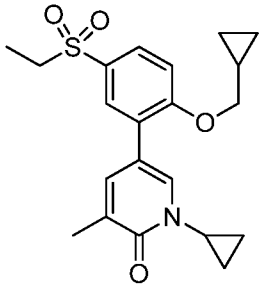
Пример 251: 1-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-бром-1-циклопропил-3-метилпиридин-2-он



При комнатной температуре NBS (63 мг, 0.35 ммоль) добавляли к 1-циклопропил-3-метилпиридин-2-ону (Racine, et. al. Chemical Communications 2013, 49, 67, 7412-7414) (53 мг, 0.36 ммоль) в CH_3CN (0.7 мл). Через 1 ч экстракцией EA из насыщенного водного $NaHCO_3$ получали указанное в заголовке соединение в виде желтых твердых веществ с количественным выходом.

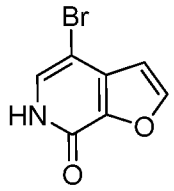
Стадия 2: 1-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 1 подвергали взаимодействию с 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 224, стадия 5. Хроматографией на силикагеле (40-75% EA в гексане) получали указанное в заголовке соединение (31 мг, 0.08 ммоль, 42%) в виде рыжевато-коричневатой пены, которая превратилась в стекло при стоянии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 0.36-0.42 (m, 2 H) 0.60 - 0.75 (m, 2 H) 0.81 - 1.02 (m, 1 H, частично закрытый) 1.05 - 1.37 (m, 7 H, частично закрытый) 2.22 (s, 3 H) 3.12 (q, *J*=7.41 Гц, 2 H) 3.43 (br. s., 1 H) 3.94 (d, *J*=6.82 Гц, 2 H) 7.01 (d, *J*=9.35 Гц, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.72 - 7.83 (m, 2 H).). ЖХ-МС: 388 $(M+1)^+$.

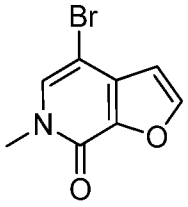
Пример 252: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

Стадия 1: 4-бром-6H-фуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь 6H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она (1.0 г, 7.4 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали NBS (1.32 г, 7.4 ммоль) тремя равными порциями при 0°C. После перемешивания полученной в результате смеси при 15°C в течение 2 ч, ее обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 11.92 (s, 1 H), 8.23 (s, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 6.88 (s, 1 H).

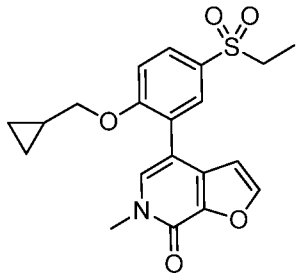
Стадия 2: 4-бром-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (500 мг, 2.3 ммоль), перемешанному при 0°C в DMF (5 мл), добавляли NaH (68 мг, 2.81 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли по каплям метилиодид (400 мг, 2.8 ммоль). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали

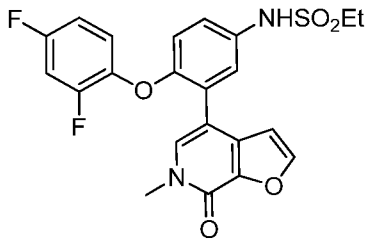
при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным NH_4Cl (водный, 30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 94%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.78 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.70 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.66 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 229.

Стадия 3: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



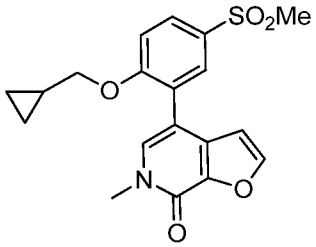
Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 2 (150 мг, 0.66 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (336 мг, 1.0 ммоль), $NaHCO_3$ (167 мг, 1.99 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (35 мг, 0.048 ммоль) в диоксане/H_2O (10 мл/2.5 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали DCM (30 мл), промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.90-7.86 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 6.57 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.18-3.12 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.34 (t, J = 7.6 Гц, 3 H), 1.16-1.15 (m, 1 H), 0.61-0.55 (m, 2 H), 0.31-0.27 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 388.

Пример 253: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 252, путем замены N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамида на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.74 (s, 1 H) 7.38 (m, 2 H) 7.15 (m, 1 H) 6.93-9.92 (m, 2 H) 6.82-6.76 (m, 3 H) 6.44 (s, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.19-3.16 (q, J = 7.2 Гц, 2 H) 1.45 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 461.

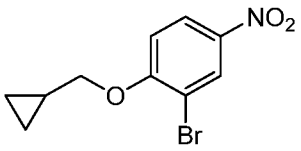
Пример 254: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (115 мг, 0.33 ммоль), 4-бром-6-метил-6H,7H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она (75 мг, 0.33 ммоль), K_3PO_4 (175 мг, 0.83 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 мг, 10%) в диоксане/H_2O (2.2 мл/200 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 374.

Пример 255: N-[4-(циклопропилметокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

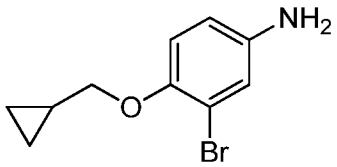
Стадия 1: 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-нитробензол



0.2 M раствор циклопропилметанола (441 мкл, 5.5 ммоль) в THF, перемешанного при 0°C в атмосфере азота, обрабатывали 2 равными порциями KOtBu (579 мг, 5.2 ммоль). Через 5 мин ледяную баню удаляли; смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной

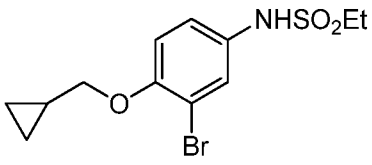
температуре перед погружением в ледяную баню и охлаждением до 0°C. Добавляли по каплям раствор 2-бром-1-фтор-4-нитробензола (1 г, 4.5 ммоль) в THF (3 мл). Через 20 мин ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь быстро охлаждали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 50%) в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (1.07 г, 88%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: 3-бром-4-(циклопропилметокси)анилин



Смесь 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-нитробензола (1.07 г, 3.9 ммоль), хлорида аммония (421 мг, 7.8 ммоль) и железного порошка (1.1 г, 20 ммоль), суспендированную в THF (6.5 мл), воде (2.5 мл) и этаноле (6.5 мл), нагревали до 95°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали MeOH (~ 10 мл). Полученный в результате фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (939 мг, 90%). Это вещество переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 242.

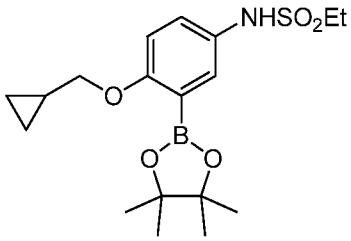
Стадия 3: N-[3-бром-4-(циклопропилметокси)фенил]этан-1-сульфонамид



Этилсульфонилхлорид (233 мкл, 2.4 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 3-бром-4-(циклопропилметокси)анилина (520 мг, 2.2 ммоль) и пиридина (520 мкл, 6.5 ммоль) в DCM (4 мл) при 0°C в атмосфере азота. После этого смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, затем обрабатывали 1 н. HCl (15 мл) и экстрагировали DCM (3 x 15 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом

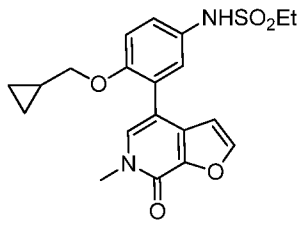
натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 10 до 100%) в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (711 мг, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 335$.

Стадия 4: N-[4-(циклопропилметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-сульфонамид



Смесь N-[3-бром-4-(циклопропилметокси)фенил]этан-1-сульфонамида (711 мг, 2.1 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1.1 г, 4.3 ммоль), KOAc (470 мг, 4.8 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (59 мг, 3%) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантана (62 мг, 10%) суспендировали в безводном диоксане (14 мл). Перемешанную смесь закрывали и продували азотом в течение 6 мин, используя масляный барботер в качестве выпускного патрубка. После впуск и выпуск азота удаляли, и смесь в закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до около 35°C реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (75 мл). Фильтрат обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc; объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 100%) в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (527 мг, 65%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 382$.

Стадия 5: N-[4-(циклопропилметокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

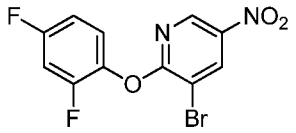


Смесь N-[4-(циклопропилметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-сульфонамида (138 мг, 0.38 ммоль), 4-бром-6-метил-6H,7H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она (75 мг, 0.33 ммоль), K_3PO_4 (175 мг, 0.83 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 мг, 10%) в диоксане (2.2 мл) и H_2O (200 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в

герметично закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После этого реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита, пробку целита промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 16%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm 0.15 - 0.28 (m, 2 H) 0.35 - 0.52 (m, 2 H) 0.95 - 1.13 (m, 1 H) 1.14 - 1.26 (m, 3 H) 2.98 - 3.09 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 3 H) 3.77 - 3.87 (m, 2 H) 7.04 - 7.22 (m, 3 H) 7.55 - 7.64 (m, 1 H) 8.05 - 8.17 (m, 1 H) 9.49 - 9.57 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 403.

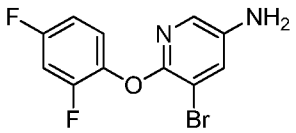
Пример 256: N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид

Стадия 1**:** 3-бром-2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитропиридин



Раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (2.4 г, 10 ммоль) и 2,4-дифторфенола (1 мл, 11 ммоль) в NMP (20 мл) обрабатывали карбонатом цезия (3.9 г, 12 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. Смесь обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент от 5 до 30% EtOAc в гексанах) с получением свободного основания указанного в заголовке соединения (2 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 332.

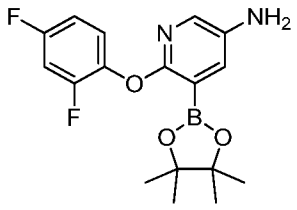
Стадия 2: 5-бром-6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-амин



Смесь 3-бром-2-(2,4-дифторфенокси)-5-нитропиридина (1.9 г, 5.9 ммоль), хлорида аммония (637 мг, 11.8 ммоль) и железного порошка (1.65 г, 30 ммоль), суспендированную в THF (10 мл), воде (3 мл) и этаноле (10 мл), нагревали до 90°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали теплым (50°C) MeOH (~ 50 мл).

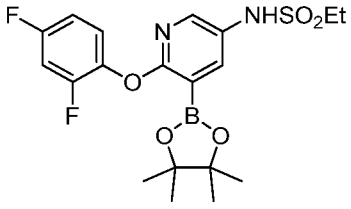
Полученный в результате фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (824 мг, 46%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 302$.

Стадия 3: 6-(2,4-дифторфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амин



Смесь 5-бром-6-(2,4-дифторфенокси)пиридин-3-амина (400 мг, 1.33 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (675 мг, 2.7 ммоль), KOAc (325 мг, 3.3 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (36 мг, 3%) и 1,3,5,7-тетраметил-6-фенил-2,4,8-триокса-6-фосфаадамантана (38 мг, 10%) суспендировали в диоксане (9 мл). Перемешанную реакционную смесь закрывали и продували азотом в течение от 5 до 7 мин, используя масляный барботер в качестве выпускного отверстия. После удаления впуска и выпуска азота, смесь в закрытой виале перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc; объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент (20-70%) EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (163 мг, 35%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 349$.

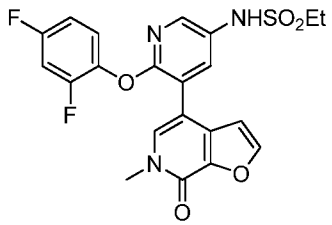
Стадия 4: N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид



Этилсульфонилхлорид (50 мкл, 52 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 6-(2,4-дифторфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-амина (163 мг, 0.5 ммоль) и пиридина (113 мкл) в DCM (2.4 мл) при 0°C в атмосфере азота.

После этого смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, затем обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали DCM (3 x 15 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 0 до 100%) в DCM с получением указанного в заголовке соединения (181 мг, 88%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 441$.

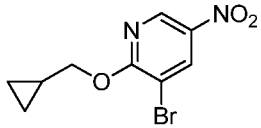
Стадия 5: N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид



Смесь N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамида (145 мг, 0.38 ммоль), 4-бром-6-метил-6H,7H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она (75 мг, 0.33 ммоль), K_3PO_4 (175 мг, 0.83 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 мг, 10%) в диоксане/H_2O (2.2 мл/200 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 4 ч. После того, как реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита, пробку промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом, органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm 1.18 - 1.28 (m, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 3.59 - 3.65 (m, 3 H) 6.85 - 6.95 (m, 1 H) 7.07 - 7.19 (m, 1 H) 7.35 - 7.51 (m, 2 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 7.90 - 7.97 (m, 1 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H) 9.78 - 10.09 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 461$.

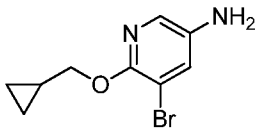
Пример 257: N-[6-(циклопропилметокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид

Стадия 1**:** 3-бром-2-(циклопропилметокси)-5-нитропиридин



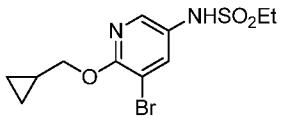
Раствор 3-бром-2-хлор-5-нитропиридина (2.4 г, 10 ммоль) и циклопропилметанола (970 мкл, 12 ммоль) в THF (50 мл) обрабатывали KOtBu (3.3 г, 15 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч, смесь обрабатывали водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл); объединенные органические экстракты промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 30%) в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (1.3 г, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 274$.

Стадия 2: 5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-амин



Смесь 3-бром-2-(циклопропилметокси)-5-нитропиридина (1 г, 3.7 ммоль), хлорида аммония (600 мг, 11.1 ммоль) и железного порошка (1.05 г, 19 ммоль) суспендированную в THF (6.2 мл), воде (2.3 мл) и этаноле (6.2 мл), нагревали до 100°C, используя микроволновое излучение (стандартное) в течение 5 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали теплым (50°C) MeOH (50 мл). Полученный в результате фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (539 мг, 60%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 244$.

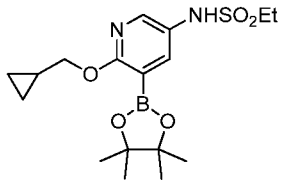
Стадия 3: N-[5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]этансульфонамид



Этилсульфонилхлорид (170 мкл, 1.8 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-амина (440 мг, 1.8 ммоль) и пиридина (725 мкл) в DCM (4.5 мл) при 0°C в атмосфере азота. После того, как смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, ее обрабатывали 1 н. HCl (15 мл) и экстрагировали DCM (3 x 15 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент

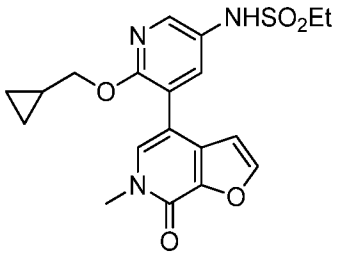
EtOAc (от 0 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (181 мг, 88%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 336$.

Стадия 4: N-[6-(циклопропилметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид



Смесь N-[5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]этансульфонамида (150 мг, 0.45 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (285 мг, 1.13 ммоль), KOAc (132 мг, 1.35 ммоль) и $Pd(dppf)_2(Cl)_2$ (33 мг, 10%) суспендировали в безводном диоксане (5 мл). Перемешанную реакционную смесь закрывали и продували азотом в течение 5 мин, используя масляный барботер в качестве выпускного отверстия. После удаления впуска и выпуска азота, смесь в закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc. Фильтрат обрабатывали водой и разделяли; после чего водный слой промывали EtOAc (3 x 25 мл), объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением темно-рыжего остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент от 5 до 70% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 65%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 383$.

Стадия 5: N-[6-(циклопропилметокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид

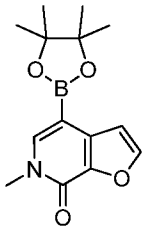


Смесь N-[6-(циклопропилметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамида (145 мг, 0.38 ммоль), 4-бром-6-метил-6H,7H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она (25 мг, 0.11 ммоль), K_3PO_4 (58 мг, 0.28 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 мг, 10%) в диоксане/H_2O (1 мл/100 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (15 мл).

Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm 0.23 - 0.32 (m, 2 H) 0.41 - 0.52 (m, 2 H) 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 1.20 - 1.29 (m, 3 H) 3.05 - 3.16 (m, 2 H) 3.58 - 3.63 (m, 3 H) 3.64 - 3.66 (m, 1 H) 4.08 - 4.17 (m, 2 H) 6.72 - 6.82 (m, 1 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.95 - 8.06 (m, 1 H) 8.10 - 8.18 (m, 1 H) 9.41 - 9.86 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 404.

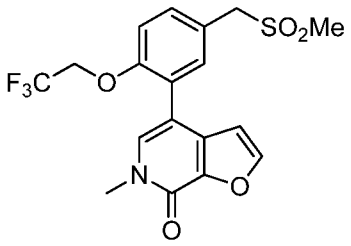
Пример 258: 6-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]фуро[2,3-c]пиридин-7-он

Стадия 1: 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[2,3-c]пиридин-7-он



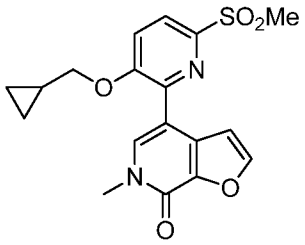
Раствор 4-бром-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (200 мг, 0.88 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (447 мг, 1.76 ммоль), KOAc (259 мг, 2.64 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (82 мг, 0.09 ммоль), X-Phos (52 мг, 0.11 ммоль) в диоксане (5 мл) барботировали азотом в течение 5 минут и затем перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали DCM (30 мл), промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 20:1~5:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 54%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.73 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 1.35 (s, 12 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 276.

Стадия 2: 6-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]фуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь 2-бром-4-(метилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола (100 мг, 0.29 ммоль), 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[2,3-c]пиридин-7-она (96 мг, 0.35 ммоль), K_3PO_4 (184 мг, 0.87 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 мг, 10%) в диоксане/H_2O (2 мл/1 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. Герметично закрытую виалу нагревали до 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 33%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.76 (d, J = 2.0 Гц, 1 H) 7.53 (d, J = 2.0 Гц, 1 H) 7.41-7.38 (m, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.02 (d, J = 8.4, 1 H) 6.72 (d, J = 2.0 Гц, 2 H) 4.37 (q, J = 8.0 Гц, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.89 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 416.

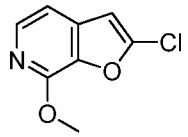
Пример 259: 4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[2,3-c]пиридин-7-она (50 мг, 0.18 ммоль), 3-(циклопропилметокси)-2-иод-6-метилсульфонилпиридина (53 мг, 0.15 ммоль), K_3PO_4 (114 мг, 0.54 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 мг, 0.018 ммоль) в диоксане (5 мл) барботировали азотом в течение 5 мин и затем перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, обрабатывали DCM (30 мл), промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход: 52%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.81 (d, J = 1.6 Гц, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 6.66 (d, J = 1.6 Гц, 1 H) 4.08 (d, J = 7.6 Гц, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.26 (s, 3 H) 1.26-1.19 (m, 1 H) 0.68-0.63 (m, 2 H) 0.37-0.33 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 375.

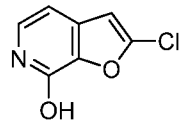
Пример 260: 2-хлор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

Стадия 1: 2-хлор-7-метоксифуро[2,3-c]пиридин



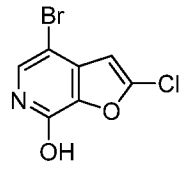
0.13 M раствор 7-метоксифуро[2,3-c]пиридина (250 мг, 1.7 ммоль) в THF перемешивали при -78°C в атмосфере азота, обрабатывали *n*-BuLi (1.6 M в гексанах, 450 мкл, 5.2 ммоль) по каплям на протяжении 30 секунд. Смесь постепенно нагревали до -15°C в течение от 7 до 10 мин. Через 1 час при -15°C смесь охлаждали до -65°C и обрабатывали путем добавления по каплям 0.26 M раствором гексахлорэтана (473 мг, 2 ммоль) в THF на протяжении 3 мин. После перемешивания при -65°C в течение 15 мин, смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. После того, как смесь оставляли перемешиваться на протяжении ночи, ее быстро охлаждали водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 30%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (266 мг, 87%) в виде янтарного масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.99 - 4.08 (m, 3 H) 7.13 (s, 1 H) 7.25 (d, J=5.31 Гц, 1 H) 7.95 (d, J=5.31 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 184.

Стадия 2: 2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ол



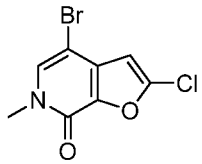
0.25 M раствор 2-хлор-7-метоксифуро[2,3-c]пиридина (263 мг, 1.4 ммоль) в DCM, перемешанный при -0°C в атмосфере азота, обрабатывали BBr_3 (1 M в DCM, 4.3 мл, 4.3 ммоль) по каплям на протяжении 5 мин. Смесь оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры. После того, как смесь оставляли перемешиваться на протяжении ночи, ее выливали в ледяную воду и экстрагировали DCM (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 15 до 75%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 170.

Стадия 3: 4-бром-2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ол



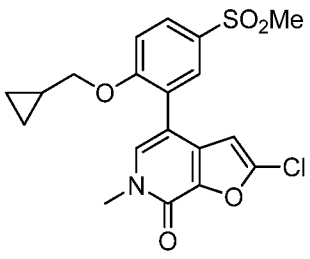
0.15 M раствор 2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ола (113 мг, 0.7 ммоль) в DMF, перемешанный в темноте при 0°C в атмосфере азота, обрабатывали NBS (120 мг, 0.7 ммоль) тремя равными порциями. Ледяную баню удаляли; смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10% водным раствором тиосульфата натрия (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 249.

Стадия 4: 4-бром-2-хлор-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



0.2 M раствор 4-бром-2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ола (143 мг, 0.6 ммоль) и K_2CO_3 (200 мг, 1.45 ммоль) в DMF, перемешанный при 0°C в атмосфере азота, обрабатывали MeI (99 мг, 0.7 ммоль). Ледяную баню удаляли; смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь обрабатывали водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл), рассолом (20 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 10 до 100%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 263.

Стадия 5: 2-хлор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

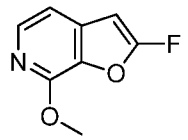


Смесь 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (33 мг, 0.09 ммоль), 4-бром-2-хлор-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-

она (25 мг, 0.09 ммоль), K_3PO_4 (50 мг, 0.24 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 мг, 10%) в диоксане/H_2O (700 мкл/70 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 69%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.23 - 0.34 (m, 2 H) 0.44 - 0.55 (m, 2 H) 1.00 - 1.13 (m, 1 H) 3.19 - 3.24 (m, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.94 - 4.05 (m, 2 H) 6.82 - 6.89 (m, 1 H) 7.10 - 7.16 (m, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 1 H) 7.70 - 7.78 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 409.

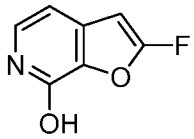
Пример 261: 2-фтор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

Стадия 1: 2-фтор-7-метоксифуро[2,3-c]пиридин



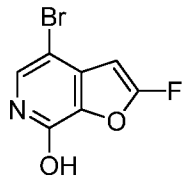
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 1 Примера 260, путем замены N-фторбензолсульфонамида на гексахлорэтан. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 4.01 (s, 3 H) 6.46 (m, 1 H) 7.25 (d, J=5.4 Гц, 1 H) 7.96 (d, J=5.4 Гц, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 168.

Стадия 2: 2-фторфуро[2,3-c]пиридин-7-ол



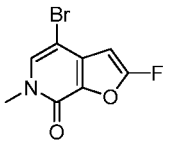
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 2 Примера 260, путем замены 2-фтор-7-метоксифуро[2,3-c]пиридина на 2-хлор-7-метоксифуро[2,3-c]пиридин. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 154.

Стадия 3: 4-бром-2-фторфуро[2,3-c]пиридин-7-ол



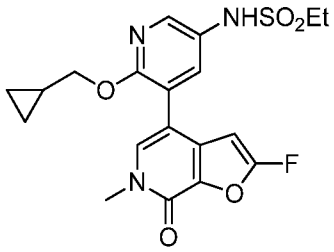
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 260, путем замены 2-фторфуро[2,3-c]пиридин-7-ола на 2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ол. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 233$.

Стадия 4: 4-бром-2-фтор-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 4 Примера 260, путем замены 4-бром-2-фторфуро[2,3-c]пиридин-7-ола на 4-бром-2-хлорфуро[2,3-c]пиридин-7-ол. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 247$.

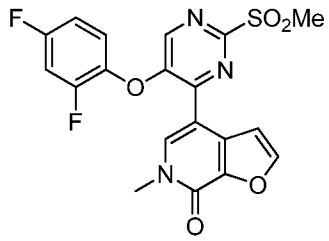
Стадия 5: 2-фтор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь N-[6-(циклопропилметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамида (31 мг, 0.08 ммоль), 4-бром-2-фтор-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (20 мг, 0.08 ммоль), K_3PO_4 (36 мг, 0.17 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (6 мг, 8%) в диоксане/H_2O (830 мкл/100 мкл) барботировали азотом в течение 10 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 67°C в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент MeOH (от 0 до 2%) в DCM. Фракции объединяли и концентрировали под вакуумом с получением белого твердого вещества (10 мг). Твердое вещество незначительную примесь [ЖХ-МС $(M+H)^+ = 578$]; поэтому его разбавляли MeOH (1 мл) и 1 н. NaOH (водн.) (500 мкл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.28 (m, 2 H) 0.43 - 0.58 (m, 2 H) 0.56 - 0.58 (m, 1 H) 1.24 (m, 3 H) 3.09 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 4.12 (m, 2 H) 6.16 - 6.34 (m, 1 H) 7.52 - 7.72 (m, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.90 - 8.14 (m, 1 H) 9.37 - 10.62 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 422$.

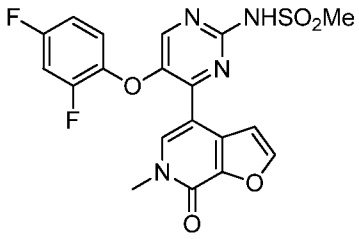
Пример 262: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид

Стадия 1: 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Смесь 4-хлор-5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидина (155 мг, 0.48 ммоль), 4-бром-2-фтор-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (120 мг, 0.44 ммоль), $NaHCO_3$ (92 мг, 1.1 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (32 мг, 10%) в диоксане/H_2O (4 мл/200 мкл) барботировали азотом в течение 7 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Анализ ЖХ-МС показал полное расходование ключевого реагента реакции. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали DCM. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 10 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (151 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 434$.

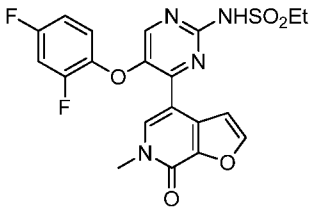
Стадия 2: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



Раствор метансульфонамида (61 мг, 0.65 ммоль) в DMF (2 мл), перемешанного при 0°C в атмосфере азота, обрабатывали NaH (99 мг, 0.7 ммоль). После того, как ледяную баню удаляли, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Полученную в результате суспензию обрабатывали раствором 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (70 мг, 0.16 ммоль) в DMF (1 мл). После прекращения подачи азота закрытую смесь нагревали до 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь энергично перемешивали и обрабатывали водой (500 мкл). Через 5 мин охлажденную смесь обрабатывали 1 н. HCl (водн.) (1 мл). Полученную в результате суспензию фильтровали; осадок на фильтре промывали дополнительной 1 н. HCl (водн.) (1 мл) и изопропиловым эфиром (5 мл) с

получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ ppm 3.34 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 7.06 (m, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.49 (m, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 8.43 (m, 2 H) 11.50 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 449$.

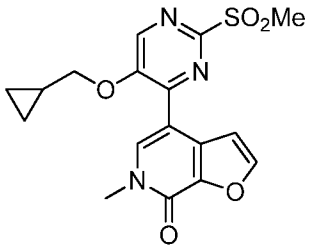
Пример 263: N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение (46 мг, 62%) получали аналогичным способом, как на стадии 2 Примера 262, путем замены этансульфонамида на метансульфонамид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 - 1.27 (m, 3 H) 3.43 - 3.57 (m, 2 H) 3.57 - 3.67 (s, 3 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.20 - 7.37 (m, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 1 H) 7.72 - 7.87 (m, 1 H) 8.15 - 8.28 (m, 1 H) 8.30 - 8.49 (m, 2 H) 11.25 - 11.48 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 463$.

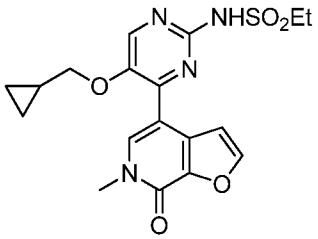
Пример 264: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

Стадия 1: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 1 Примера 262, путем замены 4-хлор-5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидина на 4-хлор-5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 376$.

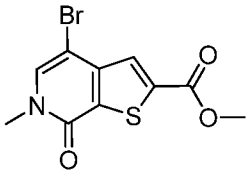
Стадия 2: N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 2 Примера 262, путем замены этансульфонамида на метансульфонамид и путем замены 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-метилфуро[2,3-с]пиридин-7-она на 4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-6-метилфуро[2,3-с]пиридин-7-он. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 405$.

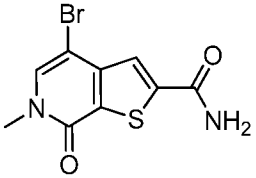
Пример 265: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид

Стадия 1: метил 4-бром-6-метил-7-оксотиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат



К раствору метил 4-бром-7-гидрокситиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1.04 ммоль), перемешанному при 0°C в DMF (6.6 мл), в атмосфере азота добавляли K_2CO_3 (358 мг, 2.6 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин добавляли по каплям метилиодид (177 мг, 1.3 ммоль). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, при 50°C в течение 2 ч, и при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (8 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 10 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (284 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 303$.

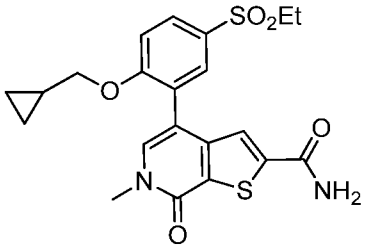
Стадия 2: 4-бром-6-метил-7-оксотиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид



В герметичной пробирке раствор метил 4-бром-6-метил-7-оксотиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (250 мг, 65 ммоль) в MeOH (6 мл), перемешанный при комнатной

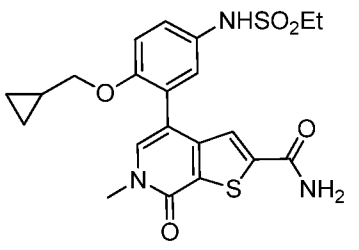
температуре, обрабатывали 2 н. NH_3 в метаноле (8 мл). Герметично закрытую пробирку нагревали до 45°C в течение 60 ч. После охлаждения до 0°C полученную в результате суспензию фильтровали; осадок на фильтре промывали охлажденным (0°C) MeOH (3 мл) и изопропиловым эфиром (3 мл) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 288$.

Стадия 3: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид



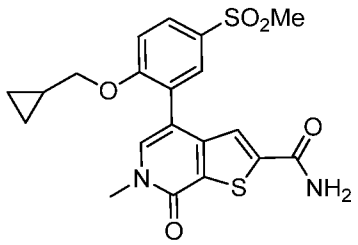
Смесь 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (77 мг, 0.22 ммоль), 4-бром-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамида (50 мг, 0.18 ммоль), K_3PO_4 (93 мг, 0.44 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 мг, 10%) в диоксане/H_2O (1.6 мл/160 мкл) барботировали азотом в течение 5 мин. Смесь в герметично закрытой виале перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали EtOAc (15 мл). Фильтрат промывали водой и рассолом; органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением рыжевато-коричневатого остатка. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.20 (m, 2 H) 0.36 (m, 2 H) 0.98 (m, 1 H) 1.14 (m, 3 H) 3.21 - 3.31 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.98 (m, 2 H) 7.38 (d, J=8.6 Гц, 1 H) 7.65 - 7.75 (m, 3 H) 7.78 (d, J=2.0 Гц, 1 H) 7.91 (dd, J=8.6, 2.0 Гц, 1 H) 8.24 (s, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 447$.

Пример 266: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)фенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид



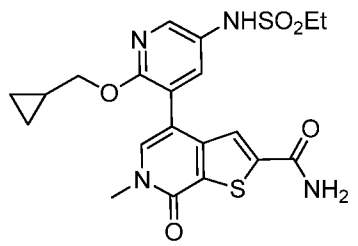
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 265, путем замены N-[4-(циклопропилметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-сульфонамида на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.09 - 0.19 (m, 2 H) 0.27 - 0.39 (m, 2 H) 0.86 - 1.02 (m, 1 H) 1.18 - 1.27 (m, 3 H) 2.97 - 3.09 (m, 2 H) 3.59 (s, 3 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 1 H) 8.19 - 8.30 (m, 1 H) 9.46 - 9.60 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 462.

Пример 267: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 265, путем замены 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.11 - 0.26 (m, 2 H) 0.27 - 0.41 (m, 2 H) 0.89 - 1.05 (m, 1 H) 3.21 (s, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.91 - 4.04 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 1 H) 7.63 - 7.76 (m, 3 H) 7.81 - 7.88 (m, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.21 - 8.29 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 433.

Пример 268: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид

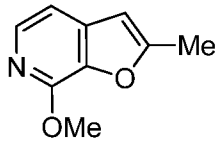


Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 265, путем замены N-[6-(циклопропилметокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамида на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6) δ ppm 0.17 - 0.35 (m, 2 H) 0.39 - 0.57 (m, 2 H) 1.23 (m, 4 H) 3.00 - 3.17 (m, 2 H) 3.60 (s, 3 H) 4.01 - 4.26 (m, 2 H) 6.11 - 6.40 (m, 1 H) 7.52 - 7.69 (m, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H) 7.94 - 8.09 (m, 1 H) 9.14 - 10.31 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 463.

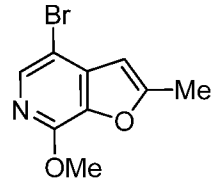
Пример 269: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,6-диметил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 7-метокси-2-метилфуро[2,3-c]пиридин



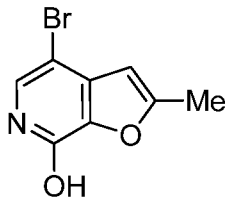
К раствору 7-метоксифуро[2,3-c]пиридина (2.9 г, 19.6 ммоль) в THF (20 мл), перемешанному в атмосфере аргона, добавляли *n*-BuLi (7.8 мл, 19.6 ммоль) при -78°C; смесь переносили в -30°C ледяную баню и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли MeI (4.2 г, 29.4 ммоль). После того, как реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ее быстро охлаждали водой (30 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3.2 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. Это вещество переносили далее без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 164.

Стадия 2: 4-бром-7-метокси-2-метилфуро[2,3-c]пиридин



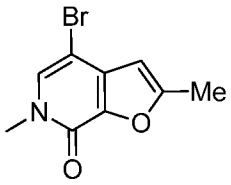
Раствор 7-метокси-2-метилфуро[2,3-c]пиридина (3.2 г, 19.6 ммоль) в ACN (30 мл) обрабатывали NBS (3.5 г, 19.7 ммоль). После того, как смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, ее концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE/EA = 30:1 ~ 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.0 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 243.

Стадия 3: 4-бром-2-метил-6H-фуро[2,3-c]пиридин-7-он



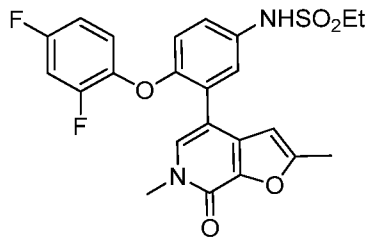
К смеси 4-бром-7-метокси-2-метилфуро[2,3-c]пиридина (3.0 г, 12.4 ммоль) в DCM (30 мл), перемешанной при 0°C в атмосфере азота, добавляли BBr_3 (15.5 г, 62.0 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2.50 г, 88%). Вещество сразу использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 229$.

Стадия 4: 4-бром-2,6-диметилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 2 Примера 252, путем замены 4-бром-2-метил-6H-фуро[2,3-c]пиридин-7-она на 4-бром-6H,7H-фуро[2,3-c]пиридин-7-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.26 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 243$.

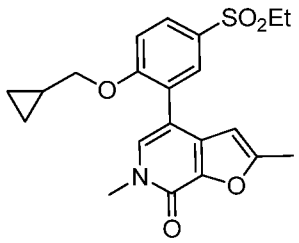
Стадия 5: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,6-диметил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид



Смесь 4-бром-2,6-диметилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (200 мг, 0.83 моль), N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамида (364 мг, 0.99 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (66 мг, 0.09 ммоль), K_3PO_4 (527 мг, 2.49 ммоль) в диоксане/воде (4 мл/1 мл) барботировали аргоном в течение 5 мин. Смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (49 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.35-7.33 (m, 2 H) 7.12 (m, 1

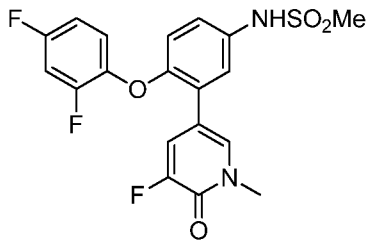
H) 6.95-6.89 (m, 2 H) 6.81 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.16 (q, J = 7.2 Гц, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 1.43 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 475.

Пример 270: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2,6-диметилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



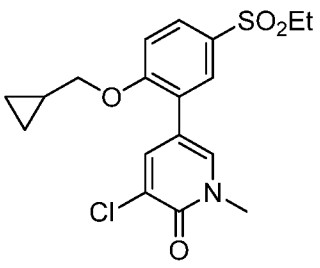
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 5 Примера 269, путем замены 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамид. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.89 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H) 7.85 (d, J = 2.4 Гц, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.09 (d, J = 8.8 Гц, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 3.94 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H) 2.48 (s, 3 H) 1.32 (t, J = 7.2 Гц, 3 H) 1.18-1.16 (m, 1 H) 0.64-0.59 (m, 2 H) 0.32-0.28 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 402.

Пример 271: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



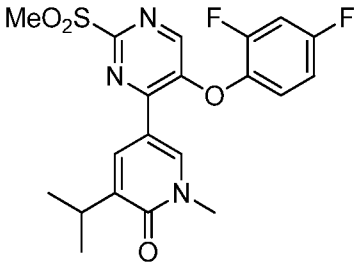
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 - 3.07 (m, 3 H) 3.52 - 3.60 (m, 3 H) 6.80 - 6.94 (m, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 7.38 - 7.51 (m, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 9.67 - 9.76 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 425.

Пример 272: 3-хлор-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



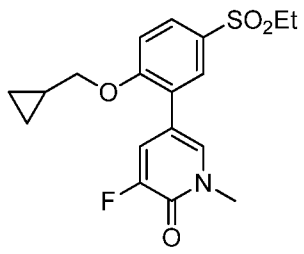
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 3-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 382$.

Пример 273: 5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он



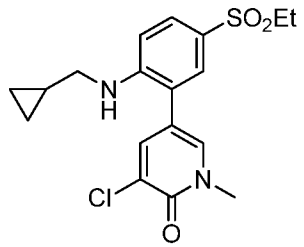
Указанное в заголовке соединение получали в три стадии. Используя условия, аналогичные описанным Malhotra, et. al. в Organic Letters 2013, Vol. 15, No. 14, pp. 3698-3701 (иллюстративный материал, соединения 4c и 3a), 3,5-дибром-1-метилпиридин-2-он алкилировали в 3 позиции, используя изопропилмагния бромид, с получением 5-бром-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-она, который затем подвергали взаимодействию с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом, используя условия, аналогичные описанным в Примере 248, стадия 2, с получением пинаколинового эфира 1-метил-3-пропан-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. Этот пинаколиновый эфир затем заменяли на пинаколиновый эфир Примера 149, стадия 4, и подвергали взаимодействию аналогичным образом с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 436$.

Пример 274: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он



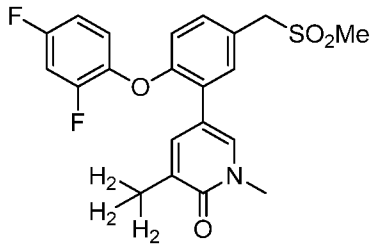
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 366$.

Пример 275: 3-хлор-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 3-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и N-(циклопропилметил)-4-этилсульфонил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 381$.

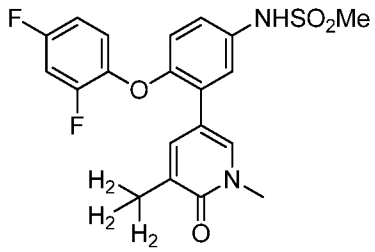
Пример 276: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метансульфонилметил)фенил]-3-($^2H_3$)метил-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 3-($^2H_3$)метил-1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(метилсульфонилметил)бензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ

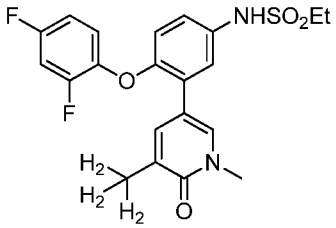
ppm 2.93 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 4.42 - 4.52 (m, 2 H) 6.81 - 6.89 (m, 1 H) 7.04 - 7.16 (m, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 423$.

Пример 277: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^2H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид



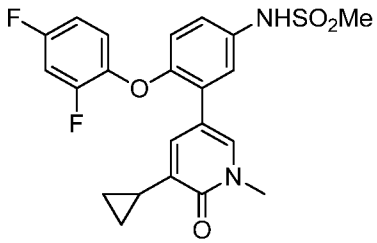
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид и 3-($^2H_3$)метил-1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.98 - 3.05 (m, 3 H) 3.44 - 3.50 (m, 3 H) 6.84 - 6.92 (m, 1 H) 7.01 - 7.18 (m, 3 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 9.61 - 9.78 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 424$.

Пример 278: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^2H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]этан-1-сульфонамид



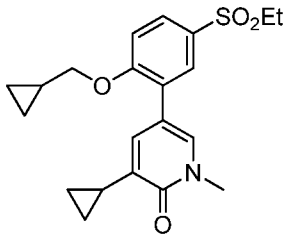
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 3-($^2H_3$)метил-1-метил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 - 1.25 (m, 3 H) 3.05 - 3.16 (m, 2 H) 3.45 - 3.49 (m, 3 H) 6.85 - 6.92 (m, 1 H) 6.99 - 7.20 (m, 4 H) 7.23 (m, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.71 - 7.79 (m, 1 H) 9.60 - 9.85 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 438$.

Пример 279: N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид



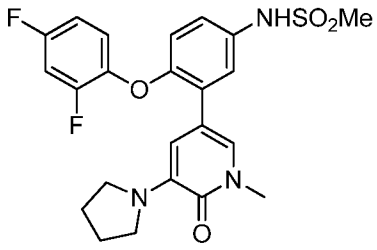
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 3-циклопропил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.46 - 0.54 (m, 2 H) 0.77 - 0.88 (m, 2 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 2.98 - 3.05 (m, 3 H) 3.44 - 3.51 (m, 3 H) 6.89 - 6.95 (m, 1 H) 7.00 - 7.12 (m, 3 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.39 - 7.48 (m, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 9.56 - 9.82 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 447$.

Пример 280: 3-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



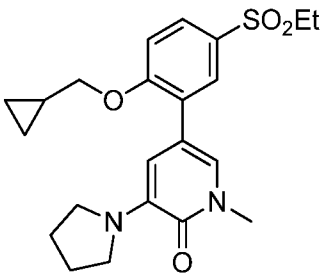
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 3-циклопропил-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.33 - 0.41 (m, 2 H) 0.55 - 0.61 (m, 2 H) 0.63 - 0.69 (m, 2 H) 0.83 - 0.91 (m, 2 H) 1.07 - 1.14 (m, 3 H) 1.19 - 1.25 (m, 1 H) 2.01 - 2.12 (m, 1 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.52 (s, 3 H) 3.92 - 4.00 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 2 H) 7.70 - 7.80 (m, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 388$.

Пример 281: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксо-5-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 122, заменяя 1-метил-3-пирролидин-1-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 476$.

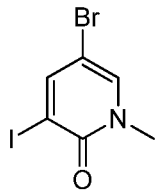
Пример 282: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-пирролидин-1-илпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 119, заменяя 1-метил-3-пирролидин-1-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на 3-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метансульфонилбензол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.33 - 0.40 (m, 2 H) 0.53 - 0.61 (m, 2 H) 1.08 - 1.14 (m, 3 H) 1.20 - 1.29 (m, 1 H) 1.81 - 1.90 (m, 4 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.35 - 3.35 (m, 1 H) 3.35 - 3.40 (m, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.94 - 4.03 (m, 2 H) 6.60 - 6.66 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.68 - 7.79 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 417$.

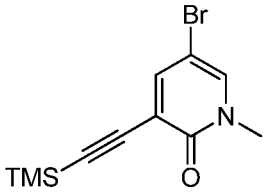
Пример 283: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-3-иод-1-метилпиридин-2-он



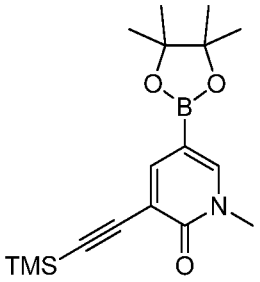
К раствору 5-бром-3-иод-1H-пиридин-2-она (12.0 г, 40.01 ммоль), перемешанному в сухом DMF (120 мл) при 0°C, в атмосфере азота добавляли NaH (2.4 г, 60.02 ммоль, 60% в минеральном масле). После того, как смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, добавляли по каплям иодметан (11.4 г, 80.03 ммоль). Ледяную баню удаляли, и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в ледяную воду (200 мл); полученный в результате осадок фильтровали, собирали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. Это вещество использовали без какой-либо дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.01 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 7.46 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 3.60 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 315$.

Стадия 2: 5-бром-1-метил-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-2-он



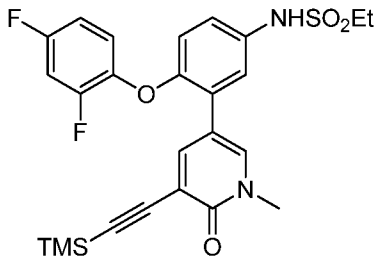
Смесь 5-бром-3-иод-1-метилпиридин-2-она (8.0 г, 25.48 ммоль), этинилтриметилсилана (2.7 г, 27.52 ммоль), CuI (485 мг, 2.55 ммоль), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.79 г, 2.55 ммоль) и триэтиламина (12.9 г, 127.4 ммоль) в сухом THF (100 мл) нагревали до 60°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.61 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 0.25 (s, 9H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 285$.

Стадия 3: 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-2-он



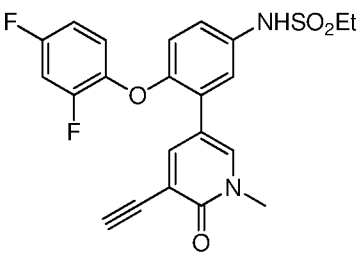
Смесь 5-бром-1-метил-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-2-она (9.0 г, 31.67 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (20.1 г, 79.16 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1.8 г, 3.17 ммоль), X-Phos (1.5 г, 3.17 ммоль) и KOAc (18.65 г, 189.99 ммоль) в безводном диоксане (200 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 12 ч. После того, как смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (3.5 г, 33%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.88 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.75 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 1.31 (s, 12 H), 0.25 (s, 9 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 332 и 250.

Стадия 4: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид



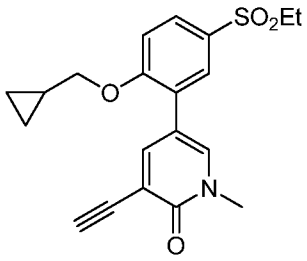
Смесь 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-2-она (200 мг, 0.6 ммоль), N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида (197 мг, 0.5 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0.05 ммоль) и K_3PO_4 (267 мг, 1.26 ммоль) в диоксане (6 мл) и H_2O (0.6 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере аргона в течение 12 ч. После того, как смесь концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.82 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.67 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.23 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.16-7.12 (m, 1 H), 6.99-6.91 (m, 2 H), 6.87-6.83 (m, 1 H), 6.78 (m, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 024 (s, 9 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 517.

Стадия 5: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид



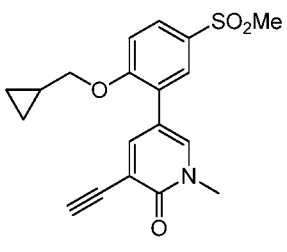
К смеси N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2-триметилсилилэтинил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамида (100 мг, 0.19 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли K_2CO_3 (157 мг, 1.14 ммоль). Реакцию перемешивали при 20°C в течение 12 ч, выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали DCM (20 мл x 3). Органическую фазу промывали рассолом (20 мл), высушивали над безводным $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.90 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.69 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.26 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.14-7.11 (m, 1 H), 7.01-6.94 (m, 2 H), 6.89-6.86 (m, 1 H), 6.77 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.14 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 445.

Пример 284: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он



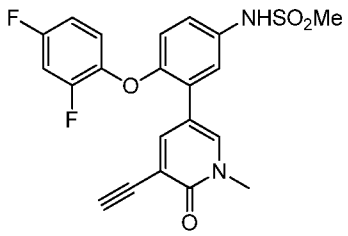
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 283, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-этилсульфонилбензол на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид на стадии 4. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.93 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.84-7.81 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.68 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.96 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H), 3.13 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 1.32-1.27 (m, 4 H), 0.71-0.67 (m, 2 H), 0.40-0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 372.

Пример 285: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 283, заменяя 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензол на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид на стадии 4. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 7.92 (d, J=2.0 Гц, 1 H), 7.86 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.69 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 7.04 (d, J=8.4 Гц, 1 H), 3.96 (d, J=6.8 Гц, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 1.28-1.27 (m, 1 H), 0.70 -0.68 (m, 2 H), 0.38 -0.37 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 358$.

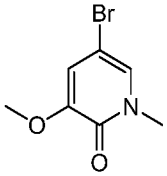
Пример 286: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 283, заменяя N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид на N-[3-бром-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид на стадии 4. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.89 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 7.69 (d, J = 3.2 Гц, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.10 (m, 1 H), 7.03-6.94 (m, 2 H), 6.91-6.84 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 11.6 Гц, 1 H), 6.45 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.35 (s, 1 H), 3.04 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 431$.

Пример 287: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-он

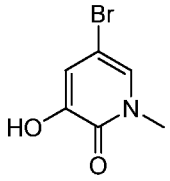
Стадия 1: 5-бром-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



К раствору 5-бром-3-гидрокси-1H-пиридин-2-она (5.00 г, 26.31 ммоль) в DMF (100 мл), перемешанному при 0°C, добавляли NaH (2.16 г, 53.95 ммоль, 60% в минеральном масле). Через 30 мин добавляли иодметан (9.33 г, 65.78 ммоль) в течение 5 мин. После того, как смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, ее быстро охлаждали водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл x 3), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (5.5 г,

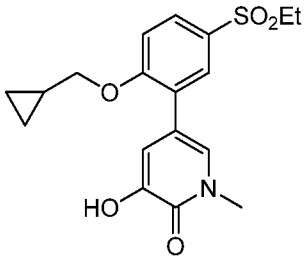
96%). Материал переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 219$.

Стадия 2: 5-бром-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он



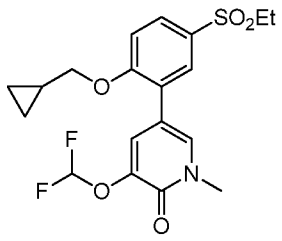
К раствору 5-бром-3-метокси-1-метилпиридин-2-она (5.60 г, 25.7 ммоль), перемешанному при 0°C в DCM (100 мл), добавляли BBr_3 (12.87 г, 51.4 ммоль). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того, как смесь охлаждали до 0°C, ее быстро охлаждали MeOH (5 мл), концентрировали почти досуха и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 57%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.49 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.44 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 205$.

Стадия 3: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он



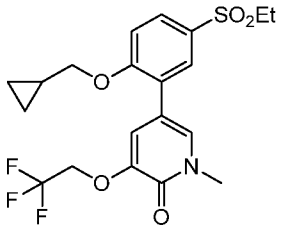
К смеси 5-бром-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-она (1.00 г, 4.9 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1.80 г, 4.9 ммоль) в диоксане (30 мл) и H_2O (5 мл) добавляли K_3PO_4 (3.12 г, 14.7 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (358 мг, 0.49 ммоль). После продувания смеси азотом, смесь перемешивали при 90°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали досуха. Полученный в результате остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (0.9 г, 51%) в виде пурпурного твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.81 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.77 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.16-7.15 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.12 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.32-1.27 (m, 4 H), 0.70-0.67 (m, 2 H), 0.39-0.36 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 364$.

Стадия 4: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-он



Смесь 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-она (50 мг, 0.14 ммоль), хлордифторацетата натрия (252 мг, 1.65 ммоль), K_2CO_3 (70 мг, 0.51 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 28%) в виде светло-розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.84 (m, 1 H) 7.77 (d, J = 2.4 Гц, 1 H) 7.63 (d, J = 2.4 Гц, 1 H) 7.49 (d, J = 2.4 Гц, 1 H) 7.04 (m, 1 H) 3.95 (m, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 3.13 (m, 3 H) 1.33-1.26 (m, 4H) 0.72-0.67 (m, 2H) 0.39-0.36 (m, 2H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 414.

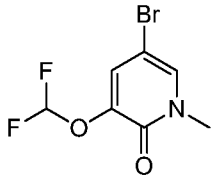
Пример 288: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он



Смесь 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-она (50 мг, 0.14 ммоль), 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (33 мг, 0.14 ммоль), Cs_2CO_3 (134.48 мг, 0.42 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.84 (m, 1 H), 7.77 (m, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.14 (m, 2 H), 1.33-1.27 (m, 4H), 0.72-0.69 (m, 2 H), 0.39-0.35 (m, 2H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 446.

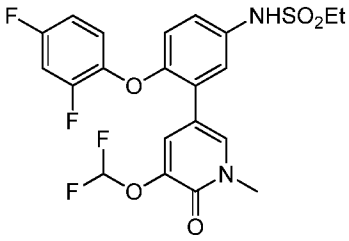
Пример 289: N-[3-[5-(дифторметокси)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 4 в Примере 287, заменяя 5-бром-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он на 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 255$.

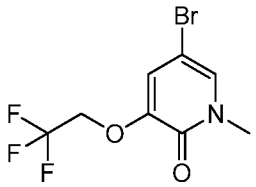
Стадия 2: N-[3-[5-(дифторметокси)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



Смесь 5-бром-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-она (50 мг, 0.20 ммоль), N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамида (88 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 мг) и K_3PO_4 (85 мг, 0.40 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 капли) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 8 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.53 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.02-6.97 (m, 2H) 6.97-6.95 (m, 1 H) 6.77 (m, 1 H) 6.48 (bs, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.4 Гц, 2 H) 1.42 (t, J = 7.4 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 487$.

Пример 290: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид

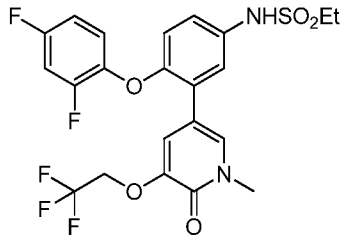
Стадия 1: 5-бром-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 288, заменяя 5-бром-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он на 5-[2-

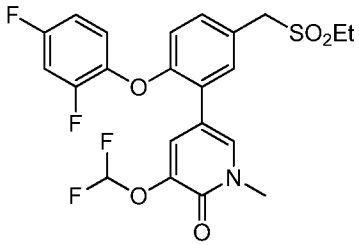
(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 287$.

Стадия 2: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид



Смесь 5-бром-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-она (50 мг, 0.18 ммоль), N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамида (79 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 мг) и K_3PO_4 (76 мг, 0.36 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 капли) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 8 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.39 (m, 1 H) 7.32 (m, 1 H) 7.25 (d, J = 2.8 Гц, 1 H) 7.12 (dd, J_1 = 2.8 Гц, J_2 = 8.8 Гц, 1 H) 6.99-6.93 (m, 2 H) 6.88-6.83 (m, 1 H) 6.79 (d, J = 8.8 Гц, 1 H) 6.47 (b.s., 1 H), 4.56 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.2 Гц, 2 H) 1.42 (t, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 519$.

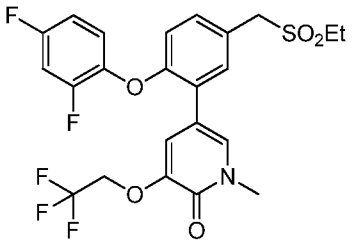
Пример 291: 3-(дифторметокси)-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он



Смесь 5-бром-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-она (50 мг, 0.20 ммоль), 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (79 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 мг) и K_3PO_4 (76 мг, 0.36 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 капли) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 8 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.62 (d, J = 2.0 Гц, 1 H) 7.54 (d, J = 2.0 Гц, 1 H) 7.40 (d, J = 2.0 Гц, 1 H) 7.29 (d, J = 2.0 Гц, 1

H) 7.09-6.96 (m , 3 H) 6.93-6.88 (m , 1H) 6.78 (m, 1 H) 4.21 (s, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 2.97 (q, J = 7.6 Гц, 2 H) 1.43 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 486$.

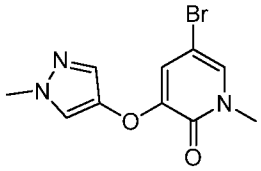
Пример 292: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он



Смесь 5-бром-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-она (50 мг, 0.18 ммоль), 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (88 мг, 0.20 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 мг) и K_3PO_4 (85 мг, 0.40 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 капли) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 8 ч. После фильтрования смеси фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.41 (m, 2 H) 7.35 (m, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 7.07-6.96 (m, 2H) 6.92-6.87 (m, 1 H) 6.80 (m, 1 H), 4.51 (m, 2 H) 4.21 (s, 2 H) 3.69 (s, 3 H) 2.97 (m, 2 H) 1.44 (m, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 518$.

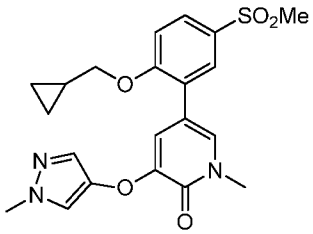
Пример 293: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он

Стадия 1: 5-бром-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он



0.3 М раствор 5-бром-3-хлор-1-метилпиридин-2-она (124 мг, 0.56 ммоль) в DMF обрабатывали Cs_2CO_3 (546 мг, 1.7 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 с перед нагреванием до 140°C с помощью микроволнового излучения (стандартное) в течение 150 мин. Полученную в результате суспензию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 60%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 19%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 285$.

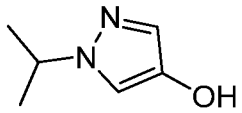
Стадия 2: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он



Смесь 5-бром-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-она (30 мг, 0.11 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (44 мг, 0.16 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (8 мг) и K_3PO_4 (57 мг, 0.26 ммоль) в диоксане (1.5 мл) и воде (200 мкл) продували азотом, закрывали и нагревали до 75°C в течение 12 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.12 - 0.36 (m, 2 H) 0.46 - 0.61 (m, 2 H) 0.99 - 1.17 (m, 1 H) 3.14 - 3.23 (m, 3 H) 3.55 - 3.60 (m, 3 H) 3.75 - 3.83 (m, 3 H) 3.88 - 3.96 (m, 2 H) 7.18 - 7.32 (m, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.68 - 7.91 (m, 4 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 430.

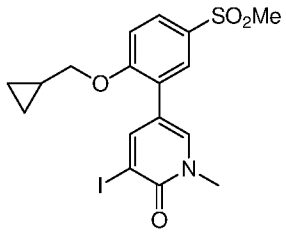
Пример 294: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он

Стадия 1: 1-пропан-2-илпиразол-4-ол



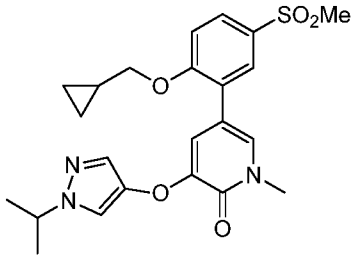
0.4 M раствор 1-пропан-2-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (472 мг, 2 ммоль) в THF, перемешанного при 0°C, обрабатывали 2.5 M водным раствором NaOH (1.6 мл, 4 ммоль) и 30% H_2O_2 (водн.) (453 мкл, 4 ммоль). Ледяную баню удаляли, и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. После того, как pH доводили до значения 3 путем добавления водной 2 н. H_2SO_4, смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 90%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 127.

Стадия 2: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-иод-1-метилпиридин-2-он



0.2 М раствор указанного в заголовке соединения (264 мг, 0.8 ммоль) из Примера 98 в DMF, перемешанного при 0°C, обрабатывали тремя равными порциями N-иодсукцинимида (187 мг, 84 ммоль). Через 15 мин ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 10% тиосульфатом натрия (водн.) (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного твердого вещества. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 0 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (333 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 460$.

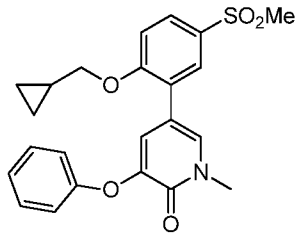
Стадия 3: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он



Смесь 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-иод-1-метилпиридин-2-она (91 мг, 0.2 ммоль), 1-пропан-2-илпиразол-4-ола (45 мг, 0.36 ммоль), CuI (4 мг, 10%), 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандиона (8 мкл, 0.04 ммоль) и K_3PO_4 (85 мг, 0.4 ммоль) в DMSO (1 мл) продували азотом в течение 10 мин, закрывали и нагревали до 110°C в течение 13 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (36 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.18 - 0.26 (m, 2 H) 0.44 - 0.53 (m, 2 H) 1.03 - 1.10 (m, 1 H) 1.37 - 1.43 (m, 6 H) 3.17 - 3.21 (m, 3 H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.87 - 3.93 (m, 2 H)

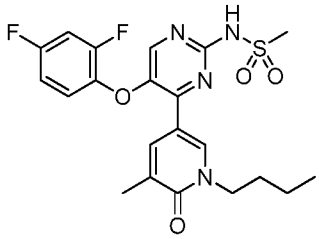
4.33 - 4.46 (m, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.33 - 7.36 (m, 1 H) 7.70 - 7.74 (m, 1 H) 7.76 - 7.85 (m, 4 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 458$.

Пример 295: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-феноксипиридин-2-он



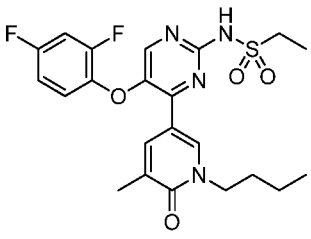
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как на стадии 3 Примера 294, заменяя фенол на 1-пропан-2-илпиразол-4-ол. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.23 - 0.30 (m, 2 H) 0.41 - 0.50 (m, 2 H) 1.05 - 1.16 (m, 1 H) 3.17 - 3.22 (m, 3 H) 3.54 - 3.61 (m, 3 H) 3.88 - 3.97 (m, 2 H) 6.95 - 7.01 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.49 - 7.54 (m, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H) 7.83 - 7.92 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 426$.

Пример 296: N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



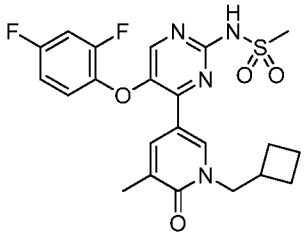
Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 248, за исключением того, что 1-иодбутан заменяли на бромметилциклопропан на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.95 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 6.90-6.88 (m, 1 H), 4.01 (t, J= 6.8 Гц, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.75-1.72 (m, 2 H), 1.39-1.33 (m, 2 H), 0.93 (t, J= 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 465.1 $(M+H)^+$.

Пример 297: N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



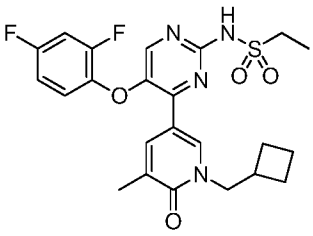
Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 248, за исключением того, что 1-иодбутан заменяли на бромметилциклопропан на стадии 1 и $EtSO_2NH_2$ заменяли на $MeSO_2NH_2$ на стадии 4. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.83 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.04-6.95 (m, 2 H), 6.94-6.88 (m, 1 H), 4.00 (t, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.64 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.75-1.72 (m, 2 H), 1.45 (t, J= 7.2 Гц, 3 H), 1.37-1.33 (m, 2 H), 0.93 (t, J= 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 479.1 $(M+H)^+$.

Пример 298: N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 248, за исключением того, что 1-(бромметил)циклобутан заменяли на бромметилциклопропан на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.96 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.02-6.96 (m, 2 H), 6.91-6.89 (m, 1 H), 4.03 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.82-2.74 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.04-2.03 (m, 2 H), 1.89-1.85 (m, 2 H), 1.79-1.74 (m, 2 H). ЖХ-МС: 477.1 $(M+H)^+$.

Пример 299: N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

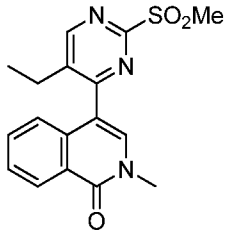


Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 248, за исключением того, что -(бромметил)циклобутан заменяли на бромметилциклопропан на стадии 1 и $EtSO_2NH_2$ заменяли на $MeSO_2NH_2$ на стадии 4. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.38 (d, J= 2.4 Гц, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.04-6.98 (m, 2 H), 6.97-6.88 (m, 1 H), 4.02 (d, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.63 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 2.80-

2.76 (m, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 2.04-2.03 (m, 2 H), 1.89-1.76 (m, 4 H), 1.44 (t, J= 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 491.1 $(M+H)^+$.

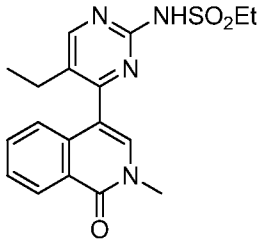
Пример 300: N-[5-этил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

Стадия 1:



4-Хлор-5-этил-2-метилсульфонилпиримидин получали способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадии 2-4, за исключением того, что этилбутаноат заменяли на этил 2-(циклопропилметокси)ацетат на стадии 2. Полученный таким образом 4-хлор-5-этил-2-метилсульфонилпиримидин и указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1, подвергали взаимодействию способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1~0:1) получали указанное в заголовке соединение (120 мг, выход: 77%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.90 (s, 1 H), 8.55 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.64-7.55 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 8 Гц, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.67 (q, J = 8 Гц, 2 H), 1.17(t, J = 8 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 344.0 $(M+1)^+$.

Стадия 2: N-[5-этил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

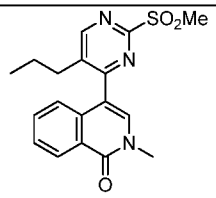
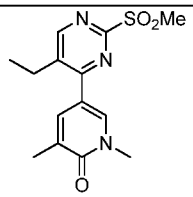


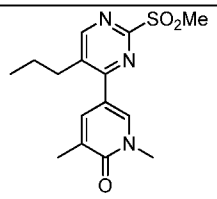
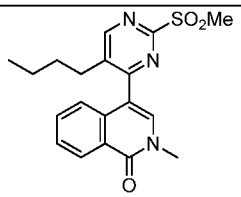
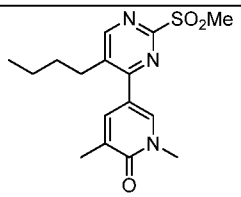
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 обрабатывали $EtSO_2NH_2$ способом, аналогичным описанному в Примере 155, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.59 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.63 (t, J = 8 Гц, 1 H), 7.55 (t, J = 8 Гц, 1 H), 7.23 (d, J = 12 Гц, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 8 Гц, 2 H), 2.52 (q, J = 8 Гц, 2 H), 1.44 (t, J = 8 Гц, 3 H), 1.09 (t, J= 8 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 373.0 $(M+1)^+$.

Примеры 301, 303-305 в Таблице 16 получали аналогичным многостадийным способом, как в Примере 300, стадия 1, где этилпентаноат преобразовывали в 4-хлор-2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин и этилгексаноат преобразовывали в 5-бутил-4-хлор-2-метилсульфонилпиримидин. Полученные таким образом и 4-хлор-2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин, и 5-бутил-4-хлор-2-метилсульфонилпиримидин, каждый связывали с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, или 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2(1H)-пиридиноном способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, с получением указанных в заголовке соединений. Пример 302 получали из 4-хлор-5-этил-2-метилсульфонилпиримидина (описан в Примере 300, стадия 1) и 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2(1H)-пиридинона, которые также взаимодействовали способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5.

Пример 302 в Таблице 16 получали из 4-хлор-5-этил-2-метилсульфонилпиримидина (описан в Примере 300, стадия 1) и 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2(1H)-пиридинона, которые также взаимодействовали способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5.

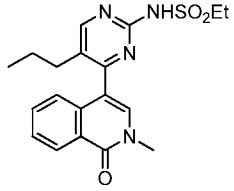
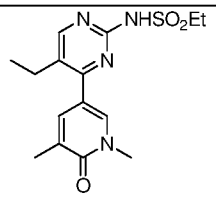
Таблица 16

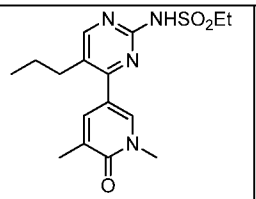
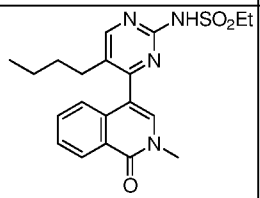
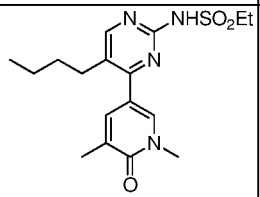
Пример No.	**Структура**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
301		2-метил-4-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)изохинолин-1-он	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.88 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.65-7.55 (m, 2 H), 7.06 (d, J = 8 Гц, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.39 (s, 3 H), 2.61 (t, J = 8 Гц, 2 H), 1.56-1.50 (m, 2 H), 0.83 (t, J = 7.6 Гц, 3 H).	358
302		5-(5-этил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.73 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.33(t, J = 7.6 Гц, 3 H)	308

303		1,3-диметил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он		322
304		4-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-метилизохинолин-1-он		372
305		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.70 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 2.84 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.68 (m, 2 H, перекрывание пиком воды), 1.41 (m, 2 H), 0.96 (t, J = 7.2 Гц, 3 H).	336

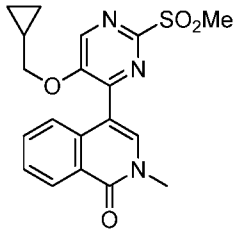
Примеры 306-310 в Таблице 17 получали способом, аналогичным описанному в Примере 300, стадия 2, где Примеры 301-305 каждый обрабатывали $EtSO_2NH_2$ с получением указанного в заголовке соединения.

Таблица 17

Пример No.	**Структура**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**	**Получен из Примера No.**
306		N-[4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.58 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.64 (t, J = 8 Гц, 1 H), 7.56 (t, J = 8 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.67-3.61 (m, 2 H), 2.47 (t , J = 8 Гц, 2 H), 1.51-1.47 (t, J = 8 Гц, 2 H), 1.45-1.41 (t, J = 8 Гц, 3 H), 0.81 (t, J =8 Гц, 3 H).	387	301
307		N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-этилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.47 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.67 (m, 5 H), 2.75 (q, J = 8 Гц, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.45 (t, J = 8 Гц, 3 H), 1.26 (t, J = 8 Гц, 3 H)	337	302

308		N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.42 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 2 Гц, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.69 (t, J = 8 Гц, 2 H), 3.65 (d, J = 8 Гц, 3 H), 2.66 (q, J = 8 Гц, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.62-1.60 (m, 2 H), 1.45 (t, J=8 Гц, 3 H), 0.98 (t, J = 8 Гц, 3 H)	351	303
309		N-[5-бутил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.57 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.65-7.61 (m, 1 H), 7.58-7.53 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.67-3.61 (m, 2 H), 2.48 (t , J = 8 Гц, 2 H), 1.46-1.39 (m, 5 H), 1.23-1.16 (m, 2 H), 0.76 (t, J =7.2 Гц, 3 H)	401	304
310		N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.47 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.68-3.62 (m, 5 H), 2.69 (t, J = 8 Гц, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.55-1.46 (m, 2 H), 1.40-1.37 (m, 5 H), 0.94 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	365	305

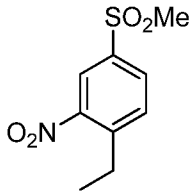
Пример 311: 4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение Примера 152, стадия 5, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением порошка кремового цвета. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53 (s, 2 H), 7.67-7.63 (m, 2 H), 7.57-7.52 (m, 2 H), 4.06 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 1.17 (m, 1 H), 0.61 (m, 2 H), 0.30 (m, 2 H). ЖХ-МС**:** 386.1 $(M+1)^+$.

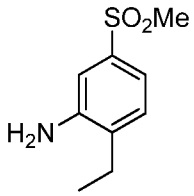
Пример 312: 5-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 1-этил-4-метилсульфонил-2-нитробензол



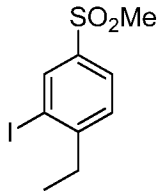
Бром-4-метилсульфонил-2-нитробензол (2 г, 7.0 ммоль), этилбороновую кислоту (0.57 г, 7.7 ммоль), K_2CO_3 (3.0 г, 21 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.29 г, 0.35 ммоль) в 1,4-диоксане/воде (4:1) (24 мл) нагревали при 85°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 6:1) получали указанное в заголовке соединение (0.66 г, 40%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: 2-этил-5-метилсульфониланилин



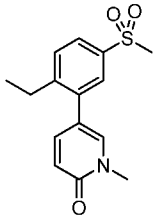
Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (0.6 г, 2.6 ммоль) и палладий на угле (0.18 г) в CH_3OH (20 мл) гидрировали при давлении водорода 1 атм. в течение 6 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 6:1) получали указанное в заголовке соединение (0.49 г, 94%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 3: 1-этил-2-иод-4-метилсульфонилбензол



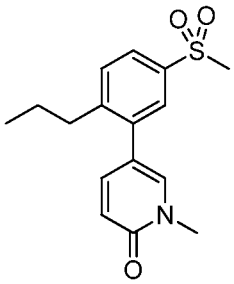
К указанному в заголовке соединению со стадии 2 (155 мг, 0.8 ммоль) в 5 М HCl (3мл) и H_2O (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли $NaNO_2$ (66 мг, 0.96 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли KI (1.33 г, 8 ммоль) в воде (2 мл), и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 3:1) получали указанное в заголовке соединение (213 мг, 86%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 4: 5-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (62 мг, 0.2 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он (57 мг, 0.24 ммоль), K_2CO_3 (82 мг, 0.6 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (6.2 мг) в 1,4-диоксане/воде (4:1) (5 мл) нагревали при 85°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Хроматографией на силикагеле (PE:EA = 1:1) получали указанное в заголовке соединение (56.6 мг, 97%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 1.66 (3H, t, *J* = 6.0 Гц), 2.63-2.71 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.60 (3H, s), 6.64 (1H, d, *J* = 9.0 Гц), 7.28-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 9.0 Гц), 7.70 (1H, s), 7.82-7.85 (1H,m). ЖХ-МС: 292 $(M+1)^+$.

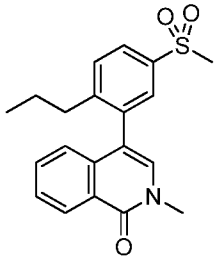
Пример 313: 1-метил-5-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 312, стадии 1-4, за исключением того, что пропилбороновую кислоту заменяли на этилбороновую кислоту на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.91 (d, *J* = 6.8 Гц, 1 H), 7.77 (d, *J* = 15.2 Гц, 2 H), 7.62-7.58 (m, 2 H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Гц, 1

H), 3.67 (s, 3H), 3.16 (s, 3 H), 2.74-2.78 (m, 2 H), 1.63-1.58 (m, 2 H), 0.93-0.90 (m, 3H). ЖХ-МС: 306 $(M+1)^+$.

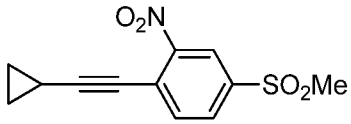
Пример 314: 2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 312, стадии 1-4, за исключением того, что пропилбороновую кислоту заменяли на этилбороновую кислоту на стадии 1 и указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1, заменяли на 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на стадии 4. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 8.67 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.20 (dd, J_1 = 1.6 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.71-7.67 (m, 2H) , 7.63-7.59 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.08 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.18 (m, 3 H), 2.64-2.57 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 2 H), 0.82-0.78 (m, 3H). ЖХ-МС: 356 $(M+1)^+$.

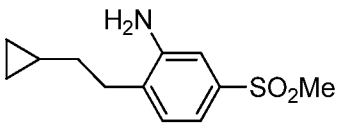
Пример 315: 5-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 2-(2-циклопропилэтинил)-5-метилсульфониланилин



Бром-4-метилсульфонил-2-нитробензол (1.5 г, 5.36 ммоль), этинилциклопропан (0.7 г, 10.72 ммоль), K_2CO_3 (1.5 г, 10.72 ммоль) в CH_3CN (30 мл), $Pd(ACN)_2Cl_2$ (55.5 мг, 0.21 ммоль) и X-phos (128 мг, 0.27 ммоль) в атмосфере N_2 нагревали при 45°C в течение 3 ч. Экстракцией EA и препаративной TLC (PE: EtOAc = 5:1) получали указанное в заголовке соединение (1.2 г).

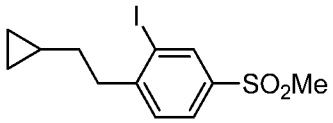
Стадия 2: 2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфониланилин



Указанное в заголовке соединение со стадии 1 (1.2 г) гидрировали в MeOH (45 мл) способом, аналогичным описанному в Примере 312, стадия 2. Препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (422 мг, 41%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ

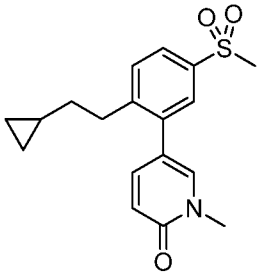
7.19-7.13 (m, 3 H), 2.95 (s, 3 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 1.50-1.44 (m, 2H) 0.68-0.65 (m, 1 H), 0.43-0.38 (m, 2 H), 0.03-0.01 (m, 2H).

Стадия 3: 1-(2-циклопропилэтил)-2-иод-4-метилсульфонилбензол



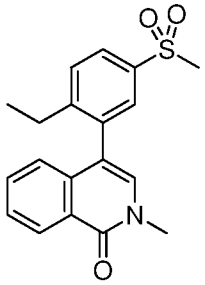
Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (442 мг, 1.85 ммоль) в 5 M HCl (10 мл) обрабатывали $NaNO_2$ (167 мг, 2.41 ммоль) с последующим KI (3.07 г, 18.50 ммоль) в H_2O (8 мл) способом, аналогичным описанному в Примере 312, стадия 3. Экстракцией EA и хроматографией на силикагеле (PE:EA = 10:1) получали указанное в заголовке соединение (600 мг, 93%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.27 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.74 (dd, J_1 = 1.6 Гц, J_2 = 6.4 Гц, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6 Гц, 1 H), 2.98 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 2 H), 1.47-1.41 (m, 2 H), 0.69-0.64 (m, 1 H), 1.42-0.37 (m, 2 H), 0.04-0.01 (m, 2H).

Стадия 4: 5-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он



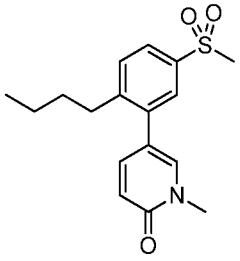
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (120 мг, 0.34 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он (89 мг, 0.37 ммоль), Na_2CO_3 (72 мг, 0.68 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (15 мг) в DMF/H_2O (6 мл/1.5 мл) в атмосфере N_2 нагревали при 100°C в течение 1 ч. Экстракцией EA и препаративной TLC (PE:EtOAc = 0:1) получали указанное в заголовке соединение (62 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 7.92 (dd, J_1 = 2.4 Гц, J_2 = 5.6 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2 Гц, 1 H), 7.78 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.65-7.61 (m, 2 H), 6.69 (m, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.89-2.86 (m, 2 H), 1.51-1.45 (m, 2 H), 0.68-0.65 (m, 1 H), 0.45-0.40 (m, 2 H), 0.04-0.00 (m, 2H). ЖХ-МС: 332 $(M+1)^+$.

Пример 316: 4-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



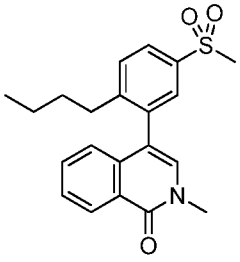
Указанное в заголовке соединение Примера 312, стадия 3, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 312, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 1.10 (3 H, t, J = 8.0 Гц), 2.51-2.56 (2 H, m), 3.10 (3 H, s), 3.67 (3 H, s), 6.97-7.02 (2 H, m), 7.52-7.59 (3 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.97 (1 H, d, J = 8.0 Гц), 8.54 (1 H, d, J = 8.0 Гц). ЖХ-МС: 342 $(M+1)^+$.

Пример 317: 5-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он



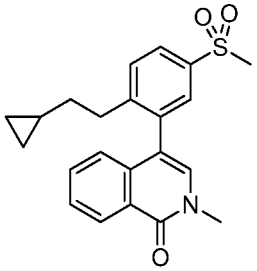
Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 312, стадии 1-4, за исключением того, что бутилбороновую кислоту заменяли на этилбороновую кислоту на стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOH-d_4): δ 0.89 (3H, t, J = 8.0 Гц), 1.28-1.35 (2H, m), 1.54-1.58 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.67 (3H, s), 6.67 (1H, d, J = 4.0 Гц), 7.58-7.62 (2H, m), 7.78 (2H, d, J = 12.0 Гц), 7.89-7.92 (1H, m). ЖХ-МС: 320 $(M+1)^+$.

Пример 318: 4-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



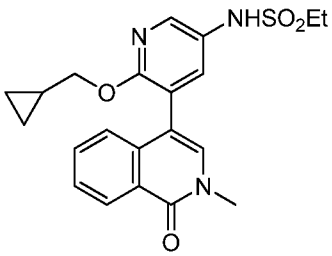
Указанное в заголовке соединение получали в четыре стадии аналогичным способом, как в Примере 312, стадии 1-4, за исключением того, что бутилбороновую кислоту заменяли на этилбороновую кислоту на стадии 1 и указанное в заголовке соединение Примера 89, стадия 1, заменяли на 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на стадии 4. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4): δ 0.73 (3H, t, J = 7.5 Гц), 1.14-1.21 (2H, m), 1.43-1.51 (2H, m), 2.45-2.64 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.70 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Гц), 7.41 (1H, s), 7.57-7.70 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Гц), 7.98-8.01 (1H, m), 8.44-8.47 (1H, m). ЖХ-МС: 370 $(M+1)^+$.

Пример 319: 4-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение Примера 315, стадия 3, подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 315, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 8.67 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 8.21 (dd, $J1$ = 2.0 Гц, $J2$ = 6.0 Гц, 1 H), 8.03 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.92-7.86 (m, 2 H), 7.82-7.79 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.94-2.89 (m, 1 H), 2.83-2.77 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 2 H), 0.75-0.71 (m, 1 H), 0.51-0.47 (m, 2 H), 0.01-0.00 (m, 2H). ЖХ-МС: 382 $(M+1)^+$.

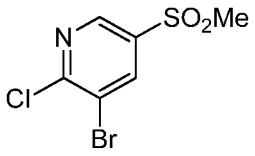
Пример 320: N-[6-(циклопропилметокси)-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид



Смесь N-[5-бром-6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил]этансульфонамида (60 мг, 0.21 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (77 мг, 0.23 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (7 мг), XPhos (7 мг) и K_3PO_4 (111 мг, 0.51 ммоль) в диоксане (1.2 мл) и воде (140 мкл) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 2 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.09 - 0.15 (m, 2 H) 0.29 - 0.40 (m, 2 H) 0.97 - 1.08 (m, 1 H) 1.20 - 1.28 (m, 3 H) 3.07 - 3.16 (m, 2 H) 3.56 (s, 3 H) 4.02 - 4.18 (m, 2 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.52 (s, 3 H) 7.62 - 7.69 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.27 - 8.33 (m, 1 H) 9.47 - 10.31 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 414.

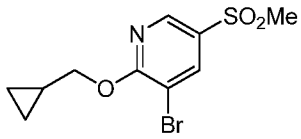
Пример 321: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 3-бром-2-хлор-5-метилсульфонилпиридин



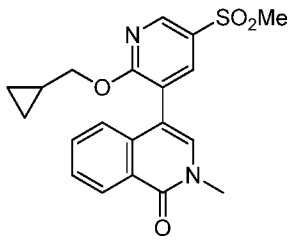
0.5 М раствор 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (1.5 г, 5.2 ммоль) в THF добавляли по каплям к смеси $NaHCO_3$ (521 мг) и сульфита натрия (847 мг) и перемешивали при комнатной температуре в воде (15 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь обрабатывали иодметаном (1.5 мл, 23 ммоль) и затем нагревали до 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3); объединенные органические слои промывали водой, рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (20% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения (952 мг, 68%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 271$.

Стадия 2: 3-бром-2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин



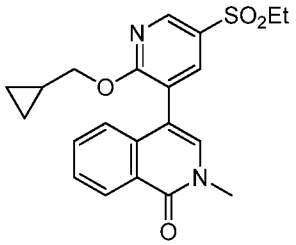
Раствор циклопропилметанола (146 мкл, 1.8 ммоль), перемешанный в DMF (3 мл) при 0°C, обрабатывали NaH (75 мг, 1.9 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь обрабатывали добавлением по каплям раствора 3-бром-2-хлор-5-метилсульфонилпиридина (400 мг, 1.5 ммоль) в DMF (3 мл). После того, как ледяную баню удаляли, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 85%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (298 мг, 65%). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 307$.

Стадия 3: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он



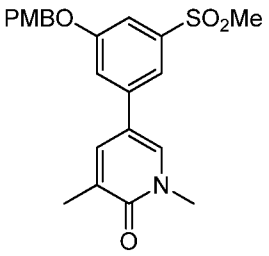
Смесь 3-бром-2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридина (67 мг, 0.22 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (60 мг, 0.21 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (6 мг), XPhos (7 мг), и K_3PO_4 (111 мг, 0.51 ммоль) в диоксане (1.2 мл) и воде (140 мкл) продували азотом, закрывали и нагревали до 70°C в течение 2 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (58 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.12 - 0.26 (m, 2 H) 0.28 - 0.47 (m, 2 H) 1.02 - 1.15 (m, 1 H) 3.30 - 3.32 (m, 3 H) 3.54 - 3.62 (m, 3 H) 4.02 - 4.41 (m, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.60 - 7.64 (m, 1 H) 7.64 - 7.71 (m, 1 H) 8.16 - 8.22 (m, 1 H) 8.26 - 8.35 (m, 1 H) 8.70 - 8.79 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 385.

Пример 322: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он



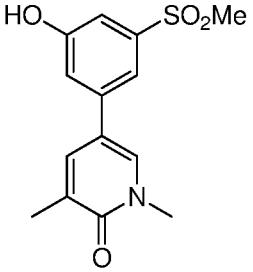
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 321, заменяя иодэтан на иодметан на стадии 1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 0.09 - 0.15 (m, 2 H) 0.31 - 0.40 (m, 2 H) 0.98 - 1.07 (m, 1 H) 1.20 - 1.28 (m, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 2 H) 3.54 - 3.58 (m, 3 H) 3.99 - 4.16 (m, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 3 H) 7.63 - 7.70 (m, 1 H) 8.06 - 8.11 (m, 1 H) 8.27 - 8.32 (m, 1 H) 9.40 - 10.08 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 399.

Пример 323: 5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он



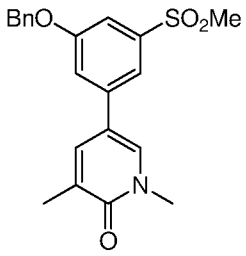
Смесь 1-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилбензола (450 мг, 1.2 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (300 мг, 1.2 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (88 мг) и K_3PO_4 (654 мг, 3 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (800 мкл) продували азотом в течение 7 мин, закрывали и нагревали до 75°C в течение 1 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (416 мг, 83%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.05 - 2.14 (s, 3 H) 3.25 - 3.28 (s, 3 H) 3.49 - 3.57 (s, 3 H) 3.74 - 3.81 (s, 3 H) 5.12 - 5.22 (s, 2 H) 6.93 - 7.03 (m, 2 H) 7.34 - 7.47 (m, 3 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.14 - 8.22 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 414$.

Пример 324: 1,3-диметил-5-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)пиридин-2-он Стадия 1: 5-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он



Раствор 5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она (410 мг, 1 ммоль) в AcOH (10 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали досуха под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3); объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над MgSO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество суспендировали в этиловом эфире, обрабатывали ультразвуком в течение 3 мин и фильтровали. Осадок на фильтре собирали с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 68%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 294$.

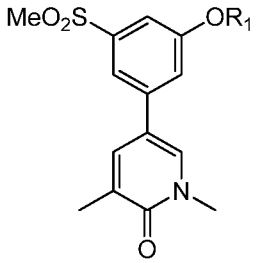
Стадия 2: 1,3-диметил-5-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)пиридин-2-он

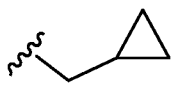
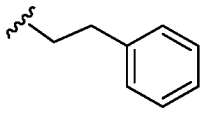


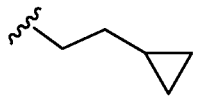
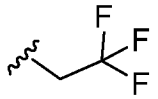
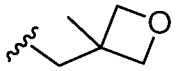
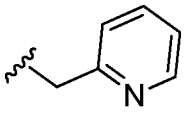
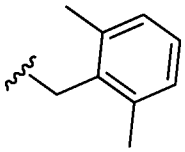
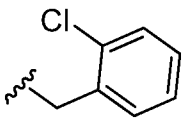
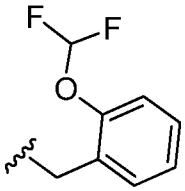
Закрытую смесь 5-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-она (25 мг, 0.085 ммоль), бензилбромида (20 мг, 0.12 ммоль) и Na_2CO_3 (18 мг, 0.17 ммоль) в DMF (600 мкл) нагревали до 80°C в течение 90 мин. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали ACN (500 мкл), фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 25%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 - 2.13 (m, 3 H) 3.26 - 3.28 (m, 3 H) 3.51 - 3.57 (m, 3 H) 5.22 - 5.34 (m, 2 H) 7.33 - 7.47 (m, 4 H) 7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.67 - 7.71 (m, 1 H) 7.83 - 7.88 (m, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 384$.

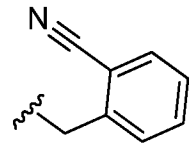
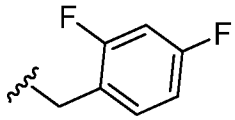
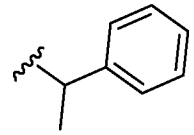
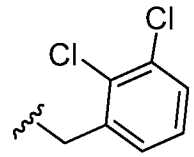
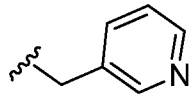
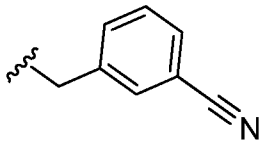
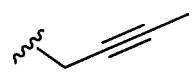
Примеры 325-340 в Таблице 18, указанное в заголовке соединение со стадии 1 Примера 324 О-алкилировали соответствующим алкилгалидом аналогичным способом, как на стадии 2 Примера 324. В Примерах 332-340 Cs_2CO_3 заменен на Na_2CO_3.

Таблица 18

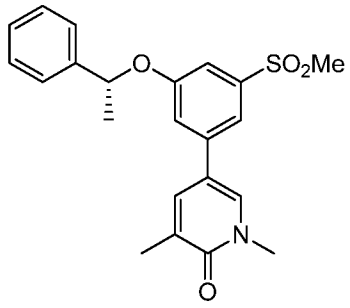


Пример No.	**R^1**	**Наименование**	**MS (M+H)**
325		5-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	348
326		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он	398

Пример No.	R^1	Наименование	MS (M+H)
327		5-[3-(2-циклопропилэтокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	362
328		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	376
329		1,3-диметил-5-[3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]пиридин-2-он	378
330		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-2-илметокси)фенил]пиридин-2-он	385
331		5-[3-[(2,6-диметилфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	412
332		5-[3-[(2-хлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	419
333		5-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	450

Пример No.	R^1	Наименование	MS (M+H)
334		2-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил	409
335		5-[3-[(2,4-дифторфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	420
336		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он	398
337		5-[3-[(2,3-дихлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	453
338		1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-3-илметокси)фенил]пиридин-2-он	385
339		3-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил	409
340		5-(3-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он	346

Пример 341: 1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-[(1R)-1-

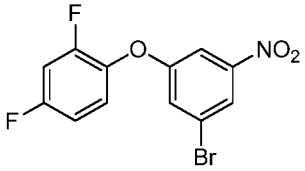


фенилэтокси]фенил]пиридин-2-он

Раствор (1S)-1-фенилэтан-1-ола (14 мг, 0.11 ммоль) в THF (1 мл), перемешанный при комнатной температуре в атмосфере азота, обрабатывали трифенилфосфином (38 мг, 0.15 ммоль) и 5-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-оном (33 мг, 0.11 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь обрабатывали DIAD (29 мг, 0.15 ммоль). Подачу азота прекращали, и смесь перемешивали (закрытая система) в течение 18 ч. После того, как реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), ее промывали водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия (водн.), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток разбавляли ACN (1 мл) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 48%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1.61 (d. J=6.4, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 3.20 (s, 3 H) 3.52 (s, 3 H) 5.70 - 5.80 (q. J=6.4, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 3 H) 7.56 - 7.63 (m, 1 H) 7.73 - 7.80 (m, 1 H) 8.08 - 8.15 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 398.

Пример 342: N-[3-(2,4-дифторфенокси)-5-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид

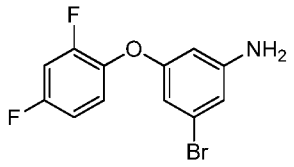
Стадия 1: 1-(3-бром-5-нитрофенокси)-2,4-дифторбензол



Смесь 2,4-дифторфенола (286 мг, 2.2 ммоль) и 1-бром-3-фтор-5-нитробензола (440 мг, 2 ммоль) в DMF (4.5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (304 мг, 2.2 ммоль). Смесь нагревали до 100°C с помощью микроволнового излучения (стандартное) в течение 5 ч. Полученную в результате суспензию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 1 н. NaOH (водн.) (15 мл), водой (15 мл), рассолом, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле,

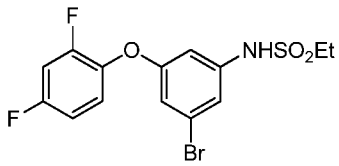
используя градиент EtOAc (от 5 до 25%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 339$.

Стадия 2: 3-бром-5-(2,4-дифторфенокси)анилин



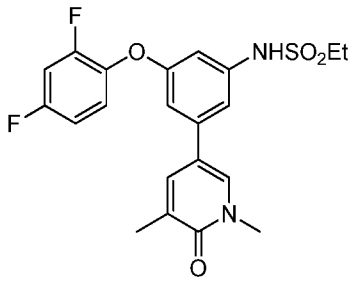
Смесь 1-(3-бром-5-нитрофенокси)-2,4-дифторбензола (54 мг, 0.16 ммоль), хлорида аммония (18 мг, 0.32 ммоль) и железного порошка (45 мг, 0.80 ммоль), суспендированную в THF (300 мкл), воде (100 мкл) и этаноле (300 мкл), нагревали до 100°C, применяя микроволновое излучение (стандартное) в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через короткую пробку целита; пробку целита промывали MeOH (~ 5 мл). Полученный в результате фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 20%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 301$.

Стадия 3: N-[3-бром-5-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид



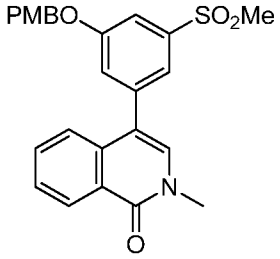
Этилсульфонилхлорид (15 мкл, 0.16 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору 3-бром-5-(2,4-дифторфенокси)анилина (48 мг, 0.16 ммоль) и пиридина (40 мкл, 0.48 ммоль) в DCM (320 мкл) при 0°C в атмосфере азота. После того, как смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч, ее обрабатывали 1 н. HCl (1 мл) и экстрагировали DCM (3 x 5 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 60%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 95%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 393$.

Стадия 4: N-[3-(2,4-дифторфенокси)-5-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид



Смесь N-[3-бром-5-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида (70 мг, 0.17 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (44 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг) и K_3PO_4 (92 мг, 0.42 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (133 мкл) продували азотом, закрывали и нагревали до 75°C в течение 1 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент MeOH (от 0 до 10%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1.13 - 1.22 (m, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 3.08 - 3.20 (m, 2 H) 3.50 (s, 3 H) 6.65 - 6.70 (m, 1 H) 6.92 - 6.96 (m, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 7.47 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.59 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 9.76 - 9.94 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 435.

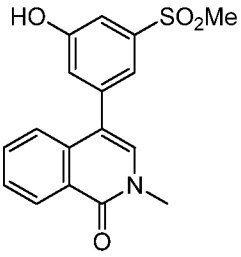
Пример 343: 4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Смесь 1-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилбензола (103 мг, 0.28 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (79 мг, 0.28 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (20 мг) и K_3PO_4 (153 мг, 0.7 ммоль) в диоксане (1.9 мл) и воде (100 мкл) продували азотом в течение 10 мин, закрывали и нагревали до 75°C в течение 15 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 80%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 3.30 (s, 3 H) 3.58 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 5.14 - 5.28 (m, 2 H) 6.88 - 7.04 (m, 2 H) 7.32 - 7.80 (m, 9 H) 8.29 - 8.43 (m, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 450.

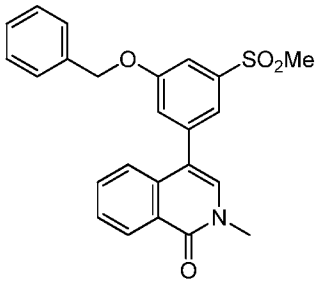
Пример 344: 2-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)изохинолин-1-он

Стадия 1: 4-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он



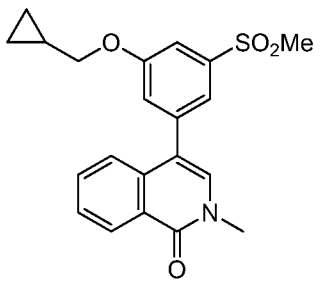
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 324, заменяя 4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он на 5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он на стадии 1. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 330$.

Стадия 2: 2-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)изохинолин-1-он



Закрытую смесь 4-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она (25 мг, 0.076 ммоль), бензилбромида (20 мг, 0.12 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0.15 ммоль) в DMF (600 мкл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали ACN (500 мкл), фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 38%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 420$.

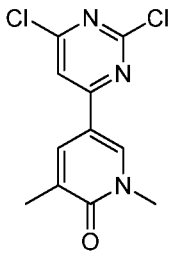
Пример 345: 4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 344, заменяя циклопропилметилбромид на бензилбромид на стадии 2. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 384$.

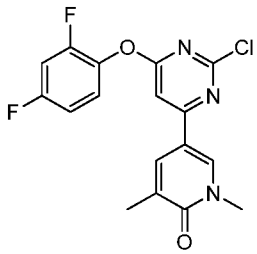
Пример 346: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид

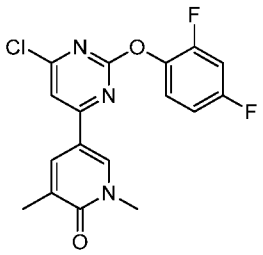
Стадия 1: 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он



Смесь 2,4,6-трихлорпиримидина (275 мг, 1.5 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (246 мг, 1 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (20 мг), трифенилфосфина (16 мг) и 2 М Na_2CO_3 (1 мл, 2 ммоль) в THF (6.7 мл) продували азотом в течение 5 мин, закрывали и нагревали до 80°C в течение 3 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент (от 0 до 100%) EtOAc в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 271$.

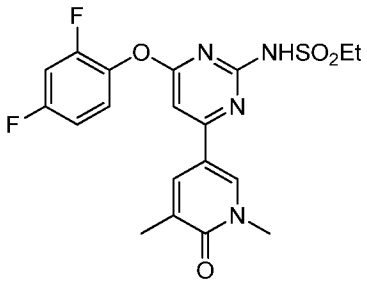
Стадия 2: 5-[2-хлор-6-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он и 5-[6-хлор-2-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он





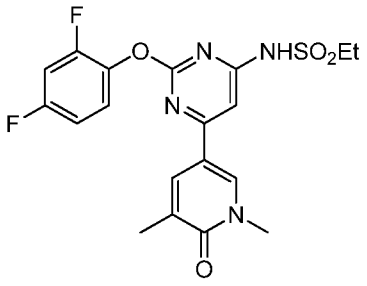
Смесь 2,4-дифторфенола (25 мг, 0.19 ммоль) и 5-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-она (50 мг, 0.19 ммоль) в DMF (0.5 мл) и THF (0.5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (304 мг, 0.23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную в результате суспензию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали 1 н. NaOH (водн.) (5 мл), водой (15 мл), рассолом, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 0 до 50%) в DCM, с получением неразделенной смеси региоизомерных указанных в заголовке соединений (66 мг, 96% общий выход) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 364$ для двух региоизомеров.

Стадия 3: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид



Раствор этансульфонамида (80 мг, 0.73 ммоль) в DMF (2 мл) обрабатывали NaH (27 мг, 0.68 ммоль, 60% по массе). Через 15 мин смесь обрабатывали раствором в DMF (1 мл) указанных в заголовке соединений, полученных на стадии 2. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 14 ч. Полученную в результате суспензию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Препаративной ВЭЖХ выделяли оба региоизомера как Примеры 346 и 347. Указанное в заголовке соединение (6 мг, 8%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 (t, J=7.1 Гц, 3 H) 2.07 (s, 3 H) 3.11 (q, J=7.1 Гц, 2 H) 3.54 (s, 3 H) 6.81 (s, 1 H) 7.17 (m, 1 H) 7.47 (s, 2 H) 7.79 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 11.37 (bs, 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 437.

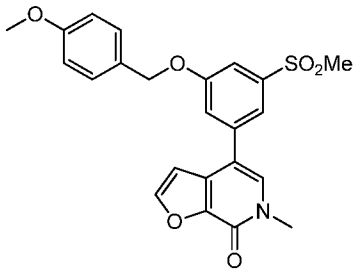
Пример 347: N-[2-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]этансульфонамид



С помощью препаративной ВЭЖХ Примера 346, стадия 3, также выделяли этот региоизомер. Указанное в заголовке соединение (2 мг, 3%) получали в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 - 1.13 (m, 3 H) 2.08 - 2.12 (m, 3 H) 3.11 - 3.23 (m, 2 H) 3.54 - 3.57 (m, 3 H) 7.14 - 7.28 (m, 2 H) 7.45 -7.54 (m, 2 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 8.52 - 8.57 (m, 1 H) 10.92 - 11.26 (m, 1 H), оба в виде белых твердых веществ. ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 437.

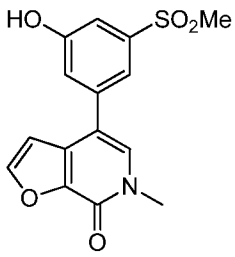
Пример 348: 4-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

Стадия 1: 4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



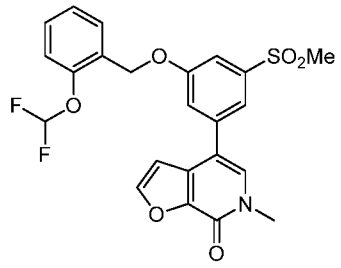
Смесь 1-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилбензола (470 мг, 1.27 ммоль), 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[2,3-c]пиридин-7-она (316 мг, 1.15 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (84 мг) и K_3PO_4 (610 мг, 2.9 ммоль) в диоксане (7 мл) и воде (700 мкл) продували азотом в течение 7 мин, закрывали и нагревали до 70°C в течение 2 ч и до комнатной температуры в течение 48 ч. После того, как смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и водой (5 мл), ее фильтровали через тонкий слой целита. После того, как фильтрат отделяли, водный слой промывали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 0 до 100%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (375 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 440$.

Стадия 2: 4-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



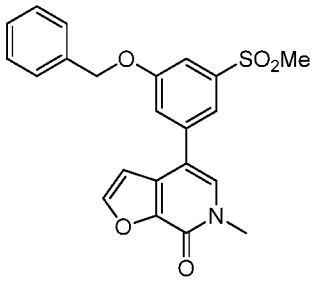
Раствор 4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (370 мг, 0.84 ммоль) в AcOH (6 мл) нагревали до 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выпаривали досуха под вакуумом. Полученный в результате остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3); объединенные органические слои промывали рассолом, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученное в результате твердое вещество суспендировали в смеси 1:1 EtOAc и гексанов, обрабатывали ультразвуком в течение 1 мин и фильтровали. Осадок на фильтре собирали с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 78%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 320$.

Стадия 3: 4-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он



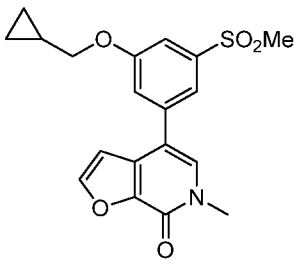
Закрытую смесь 4-(3-гидрокси-5-метилсульфонилфенил)-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-она (25 мг, 0.08 ммоль), 1-(бромметил)-2-(дифторметокси)бензола (28 мг, 0.12 ммоль) и Cs_2CO_3 (50 мг, 0.15 ммоль) в DMF (900 мкл) нагревали до 80°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали ACN (500 мкл), фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 476$.

Пример 349: 6-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)фуро[2,3-c]пиридин-7-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 348, заменяя бензилбромид на 1-(бромметил)-2-(дифторметокси)бензол на стадии 2. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 410$.

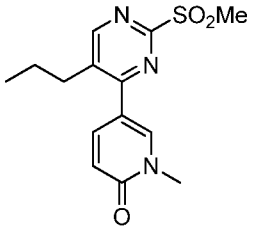
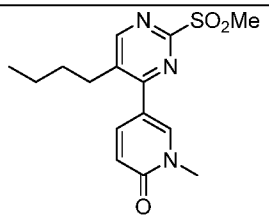
Пример 350: 4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он

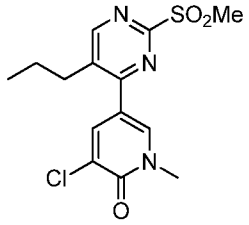
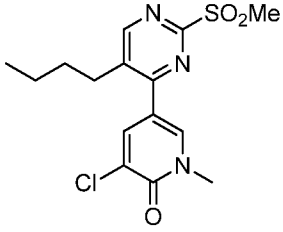
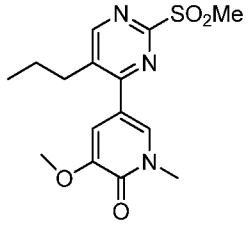
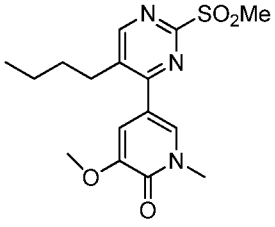


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 348, заменяя бромметилциклопропан на 1-(бромметил)-2-(дифторметокси)бензол на стадии 3. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 374$.

Примеры 351-356 в Таблице 19 получали аналогичным многостадийным способом как в Примере 300, стадия 1, где либо этилпентаноат преобразовывали в 4-хлор-2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин, либо этилгексаноат преобразовывали в 5-бутил-4-хлор-2-метилсульфонилпиримидин, затем каждый из которых подвергали взаимодействию с a) 3-метокси-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном (описан в Примере 146, стадия 3), b) указанным в заголовке соединением Примера 98, стадия 1, или c) 3-хлор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном (описан в Примере 134) способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 5, с получением указанного в заголовке соединения.

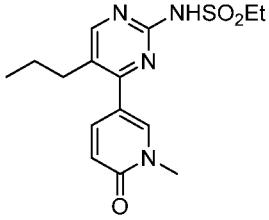
Таблица 19

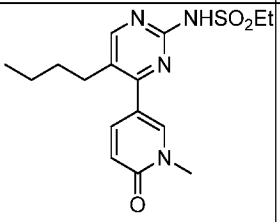
Пример химического синтеза	**Структура**	**Наименование**	**^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)**	**MS (M+H)**
351		1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.72 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.67 (q, J = 6.8 Гц, 1 H), 6.67 (d, J = 9.6 Гц, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.38 (s, 3 H), 2.82 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.73 (m, 2 H), 1.00(t, J = 7.2 Гц, 3 H).	308
352		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метилпиридин-2-он		322

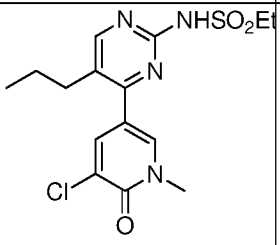
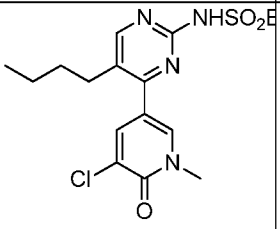
353		3-хлор-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он		342
354		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2-он		356
355		3-метокси-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он		338
356		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он		352

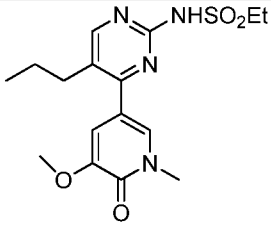
Примеры 357-362 в Таблице 20 получали способом, аналогичным описанному в Примере 300, стадия 2, где Примеры 351-356 каждый обрабатывали $EtSO_2NH_2$ с получением указанного в заголовке соединения. **Пример 363** в Таблице 20 получали способом, аналогичным описанному в Примере 152, стадия 6, где Пример 305 обрабатывали $MeSO_2NH_2$ с получением указанного в заголовке соединения.

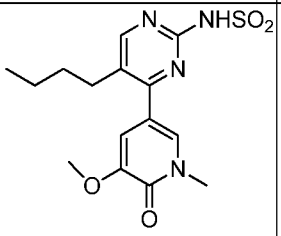
Таблица 20

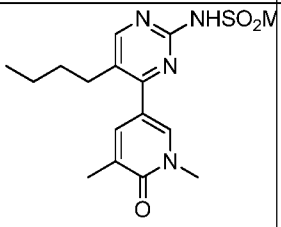
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
357		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.45 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 9.6 Гц, 1 H), 6.68 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.67 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.64 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.45 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.98 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	337	351

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
358		N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.44 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 9.6 Гц, 1 H), 6.68 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (t, J = 7.6 Гц, 2 H), 2.68 (t, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.57 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.46(d, J = 7.6 Гц, 3 H), 1.41 (t, J = 8.4 Гц, 2 H), 0.93 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	351	352

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
359		N-[4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.47 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.78 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.65 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.67 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.65 (d, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.45 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.00 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	371	353
360		N-[5-бутил-4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.48 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.66 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.70 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.47 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.42 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.00 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	385	354

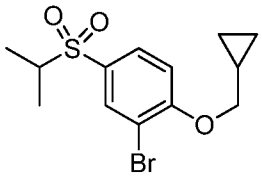
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
361		N-[4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.46 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.65 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 2.69 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.44 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.00 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	367	355

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
362		N-[5-бутил-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.43 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.03 (d, J = 2 Гц, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (s, 3 H), 3.64 (d, J = 8.0 Гц, 2 H), 2.71 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.67 (m, 2 H, перекрыт пиком воды), 1.45 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 1.39 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 0.94 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	381	356

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	^{1}H ЯМР (ppm (δ), 400 МГц)	MS (M+H)	Получен из Примера No.
363		N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.47 (s, 1 H), 7.70 (d, J = 2 Гц, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.69 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.56 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 1.38 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 0.94 (t, J = 7.2 Гц, 3 H)	351	305

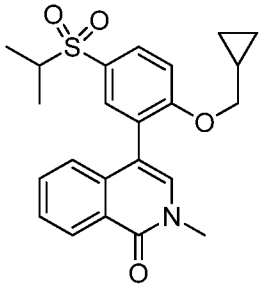
Пример 364: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-бром-7H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали в три стадии из 3-бром-4-фторбензолтиола способом, аналогичным описанному в Примере 79, стадии 1-3, за исключением того, что 2-иодпропан заменяли на этилиодид на стадии 1 и алкоксид циклопропилметанола заменяли на метоксид натрия на стадии 3. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.05 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.76 (dd, J_1 = 2.4 Гц, J_2 = 8.4, 1 H), 6.97 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.18 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 6 H), 0.86 (m, 1 H), 0.71 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 0.45 (d, J = 5.6 Гц, 2 H). ЖХ-МС: ($M+H^+$): 333.0; 335.0.

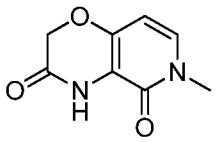
Стадия 2: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 1 связывали с указанным в заголовке соединением Примера 89, стадия 1, аналогичным способом, как в Примере 89, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.91 (dd, J_1 = 6.4 Гц, J_2 = 8.4, 1 H), 7.80 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.09 (t, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.89 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.18-3.25 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.8 Гц, 6 H), 0.99-1.02 (m, 1 H), 0.414 (m, 2 H), 0.11 (s, 2 H). ЖХ-МС: ($M+H^+$): 412.

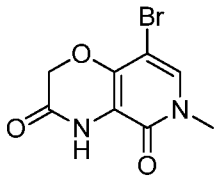
Пример 365: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион

Стадия 1: 6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион



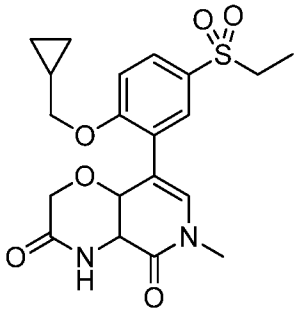
К раствору указанного в заголовке соединения Примера 237, стадия 3 (1.6 г, 9.01 ммоль, 1.00 экв.) в CH_2Cl_2 (150 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли хлорацетилхлорид (0.75 мл, 9 ммоль) по каплям. Затем добавляли пиридин (2.2 мл, 37 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный $KHSO_4$ (100 мл) и водный слой экстрагировали в общем три раза CH_2Cl_2. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, и затем добавляли ацетон (200 мл) с последующим добавлением карбоната цезия (14.6 г, 45 ммоль) непосредственно к фильтрату (250 мл). Смесь затем нагревали при 50°C в течение 2 ч. Объем уменьшали и добавляли воду. Экстракцией 3:1 CH_2Cl_2:изопропанолом с последующим растиранием с 1:2 EA/PE получали указанное в заголовке соединение (400 мг, выход: 24.67%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.17-8.14 (br, 1 H), 7.01 (d, J=7.2 Гц, 1 H), 6.07 (d, J=7.2 Гц, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 3.59(s, 3H). ЖХ-МС: 181.0 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 8-бром-6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион



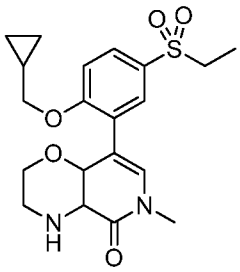
При комнатной температуре к указанному в заголовке соединению со стадии 1 (90 мг, 0.5 ммоль) в безводном CH_3CN (1 мл) добавляли NBS (89 мг, 0.5 ммоль). После перемешивания в течение около 2 ч добавляли дополнительный NBS (75 мг, 0.4 ммоль), и реакция завершилась через 20 мин. Экстракцией EA и хроматографией на силикагеле получали указанное в заголовке соединение (51 мг, 0.39 ммоль) с выходом 39%.

Стадия 3: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион



Указанное в заголовке соединение со стадии 2 подвергали взаимодействию с 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 224, стадия 5. Хроматографией на силикагеле (40-100% EA в гексане на протяжении 8 мин) получали указанное в заголовке соединение. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ ppm 0.27-0.33 (m, 2 H) 0.51-0.57 (m, 2 H) 1.11 (t, *J*=7.33 Гц, 3 H) 1.14 - 1.22 (m, 1 H, частично закрытый) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.51 (s, 3 H) 3.96 (d, *J*=7.07 Гц, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 7.27 (d, *J*=8.84 Гц, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.67 (d, *J*=2.02 Гц, 1 H) 7.79 - 7.92 (m, 1 H) 10.10 (s, 1 H). ЖХ-МС: 419 $(M+H)^+$.

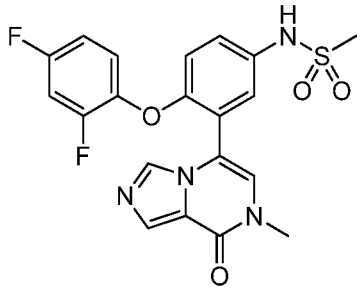
Пример 366: 8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-3,4,4a,8a-тетрагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-5-он



Указанное в заголовке соединение Примера 365, стадия 3, в безводном THF обрабатывали избытком 1 M LAH в THF при комнатной температуре. Через около 30 мин

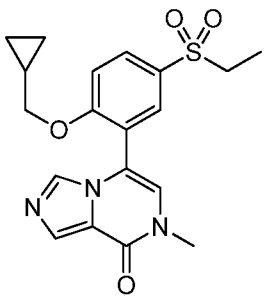
добавляли лед, воду, метанол и 1 M HCl с последующим добавлением насыщенного водного $NaHCO_3$ и экстракцией EA. Хроматографией на силикагеле (EA, с последующим 5% метанолом в EA) получали указанное в заголовке соединение в виде прозрачного стекла. ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6, 400 МГц) δ ppm 0.32 (br. s., 2 H) 0.54 (br. s., 2 H) 1.03 - 1.30 (m, 4 H) 3.45 (br. s., 3 H) 3.94 (br. s., 2 H) 4.09 (br. s., 2 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.78 (br. s., 1 H). ^{1}H ЯМР: (DMSO-d6/DCl, 400 МГц) δ ppm 0.29 (br. s., 2 H) 0.55 (br. s., 2 H) 1.10 (br. s., 4 H) 3.25 (br. s., 2 H) 3.45 (br. s., 2 H) 3.51 (br. s., 3 H) 3.93 (br. s., 2 H) 4.43 (br. s., 2 H) 7.27 (br. s., 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.84 (br. s., 2 H). ЖХ-МС: 405 $(M+H)^+$.

Пример 367: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид



К раствору указанного в заголовке соединения из Примера 129, стадия 2 (140 мг, 0.38 ммоль) в THF (20 мл), добавляли пиридин (152 мг, 1.90 ммоль). Затем к раствору добавляли метансульфонилхлорид (48 мг, 0.46 ммоль) при 0°C. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и нагревали до кипения с обратным холодильником на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с выходом неочищенного вещества, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (75.26 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.60 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 7.30 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1 H), 7.18 (td, J = 8.8, 5.3 Гц, 1 H), 7.00-6.88 (m, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 6.78 (d, J = 8.8 Гц, 1), 3.60 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H). ЖХ-МС: 447.0 $(M+1)^+$.

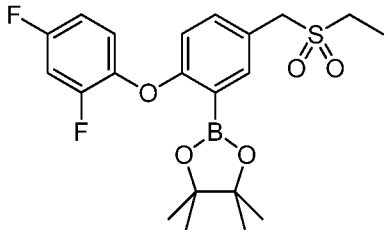
Пример 368: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



В виалу для микроволн, содержащую 5-бром-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он (150 мг, 0.66 ммоль), 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (290 мг, 0.80 ммоль) и $NaHCO_3$ (1 мл, 2 М) в диоксане (3 мл), добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (80 мг, 0.10 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 2 мин и герметично закрывали. Реакцию облучали микроволнами при 100°C в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), высушивали Na_2SO_4 фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (55.3 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.03 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 2 H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.49 (s, 1 H), 3.96 (d, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.16 (q, J = 7.6 Гц, 1 H), 1.33 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 1.08 (s, 1 H), 0.54 (d, J = 7.2 Гц, 2 H), 0.54 (d, J = 4.4 Гц, 2 H). ЖХ-МС: 388.1 $(M+1)^+$.

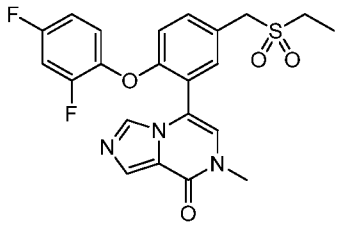
Пример 369: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Смесь 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(этилсульфонилметил)бензола (250 мг, 0.64 ммоль), бис(пинаколато)диборона (255 мг, 0.96 ммоль), KOAc (189 мг, 1.92 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (44 мг, 0.06 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 53.4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 439.2 $(M+1)^+$.

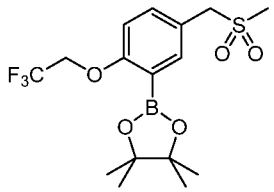
Стадия 2: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 1 (150 мг, 0.34 ммоль), указанное в заголовке соединение из Примера 129, стадия 1 (87 мг, 0.38 ммоль), K_3PO_4 (217 мг, 1.02 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (22 мг, 0.03 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Полученную в результате смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (70.0 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.83 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.64 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.57 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.53-7.41 (m, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.20 -7.12 (m, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.09 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.23 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 460.1 $(M+1)^+$.

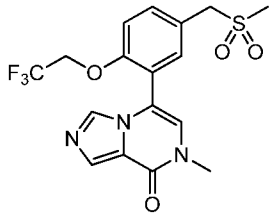
Пример 370: 7-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 4,4,5,5-тетраметил-2-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 1, путем замены 2-бром-4-(метилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола на 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(этилсульфонилметил)бензол. ЖХ-МС: 395.2 $(M+1)^+$.

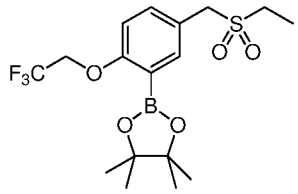
Стадия 2: 7-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 2, путем замены 4,4,5,5-тетраметил-2-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.64 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.64 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 4.86 (q, J = 8.8 Гц, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.94 (s, 3 H). ЖХ-МС: 416.1 $(M+1)^+$.

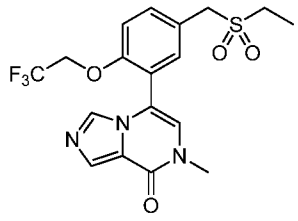
Пример 371: 5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 2-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 1, путем замены 2-бром-4-(этилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола на 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(этилсульфонилметил)бензол. ЖХ-МС: 409.2 $(M+1)^+$.

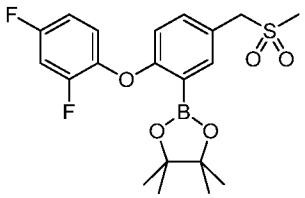
Стадия 2: 5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 2, путем замены 2-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.99 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.82 (q, J = 8.4 Гц, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.04 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 2.94 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 430.1 $(M+1)^+$.

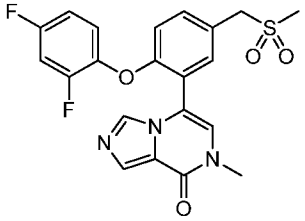
Пример 372: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 1, путем замены 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(метилсульфонилметил)бензола на 2-бром-1-(2,4-дифторфенокси)-4-(этилсульфонилметил)бензол. ЖХ-МС: 442.2 $(M+18)^+$.

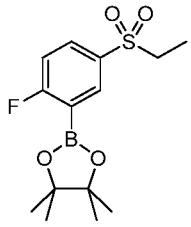
Стадия 2: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 369, стадия 2, путем замены 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.59 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.57 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.52-7.39 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.18-7.11 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H). ЖХ-МС: 446.1 $(M+1)^+$.

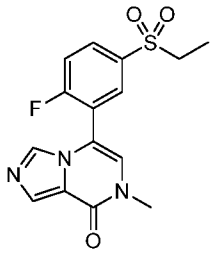
Пример 373: 5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он

Стадия 1: 2-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



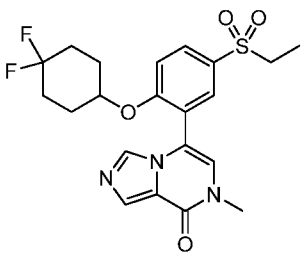
Бром-4-этилсульфонил-1-фторбензол (5.00 г, 18.72 ммоль), AcOK (3.88 г, 56.16 ммоль, 3 экв.), пинаколиновый эфир (9.51 г, 37.44 ммоль, 2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (17.14 г, 18.72 ммоль, 1 экв.) и XPhos (9.24 г, 18.72 ммоль, 1 экв.) в диоксане (300 мл) дегазировали и затем нагревали до 60°C на протяжении ночи в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в H_2O (300 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 250 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (300 мл), высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1.87 г, 32%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.34-8.31 (m, 1 H), 8.01-7.98 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.14 (q, J = 7.6 Гц, 2 H),1.37 (s, 12 H), 1.27 (t, J = 7.6 Гц, 3H).

Стадия 2: 5-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



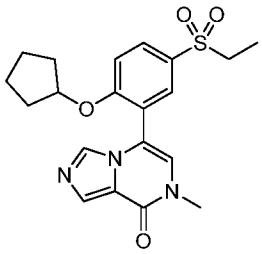
5-Бром-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он (600 мг, 2.63 ммоль, 0.83 экв.), указанное в заголовке соединение со стадии 2 (1.00 г, 3.18 ммоль, 1.00 экв.), K_3PO_4 (2.03 г, 9.55 ммоль, 3.00 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (118 мг, 0.16 ммоль, 0.05 экв.) в диоксане (20 мл) дегазировали и затем нагревали до 60°C на протяжении ночи в атмосфере N_2. Реакционную смесь выливали в воду. Смесь экстрагировали EA (3 x 25 мл). Органическую фазу промывали рассолом (30 мл), высушивали над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход: 56.24%). ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.50 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.12-8.08 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.17 (q, J = 7.2 Гц, 2 H), 0.89-0.83 (m, 3H).

Стадия 3: 5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



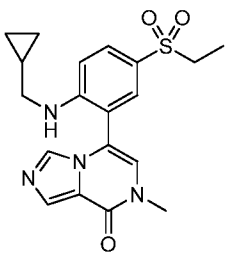
К раствору 4,4-дифторциклогексан-1-ола (162 мг, 1.19 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (48 мг, 1.19 ммоль, 60% в минеральном масле) одной порцией при 25°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 минут, затем добавляли указанное в заголовке соединение со стадии 2 (200 мг, 0.6 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакционную смесь выливали в смесь лед-вода (v/v = 1/1) (150 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Водную фазу экстрагировали EA (40 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (20 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (57.35 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.63 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.04 (dd, J1 = 8.8 Гц, J 2= 2.4 Гц, 1 H), 7.95 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.56 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.90-4.84 (brs, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.32 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 1.85-1.83 (m, 4 H), 1.69-1.61 (m, 4 H), 1.15 (t, J= 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 452.2 $(M+H)^+$.

Пример 374: 5-(2-циклопентилокси-5-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



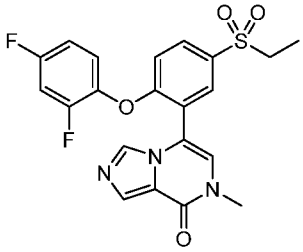
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 373, путем замены циклопентанола на 4,4-дифторциклогексан-1-ол на стадии 3. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.34 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 5.04-5.01 (brs, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.31 (q, J= 6.8 Гц, 2 H), 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.62-1.30 (m, 6 H), 1.14 (t, J= 6.8 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 402.2 $(M+H)^+$.

Пример 375: 5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 373, путем замены циклопропилметанамина на 4,4-дифторциклогексан-1-ол на стадии 3. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.28-8.24 (m, 2 H), 7.76 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.64(s, 1 H), 6.98 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 6.47-6.41 (brs, 1 H), 3.44 (s, 3 H), 3.18 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 3.06-3.01 (m, 2 H), 1.12 (t, J= 6.8 Гц, 3 H), 1.06-0.98 (m, 1 H), 0.42-0.37 (m, 2 H), 0.16-0.11 (m, 2 H). ЖХ-МС: 387.2 $(M+H)^+$.

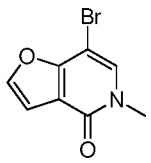
Пример 376: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 373, путем замены 2,4-дифторфенола на 4,4-дифторциклогексан-1-ол на стадии 3. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.05 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.97 (dd, J1 = 8.8 Гц, J 2= 2.4 Гц, 1 H), 7.16-7.10 (m, 1 H), 7.05-7.00 (m, 1 H), 6.98-6.93 (m, 1 H), 7.97 (dd, J1 = 8.8 Гц, J 2= 1.2 Гц, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.18 (q, J= 7.2 Гц, 2 H), 1.36 (t, J= 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 446.1 $(M+H)^+$.

Пример 377: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он

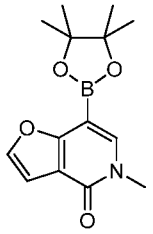
Стадия 1: 7-бром-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он



К суспензии 7-бром-5H-фуро[3,2-c]пиридин-4-она (250 мг, 1.17 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденной до 0°C, добавляли HNa (56 мг, 1.4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) тремя порциями. После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин добавляли MeI (87 мкл, 1.4 ммоль) по каплям на протяжении 5 минут. Реакцию оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением насыщенного водного NH_4Cl (5 мл) по каплям. Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и

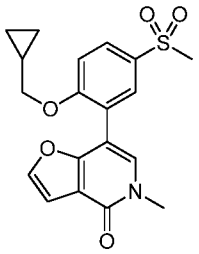
концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС: 227.9 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[3,2-c]пиридин-4-он



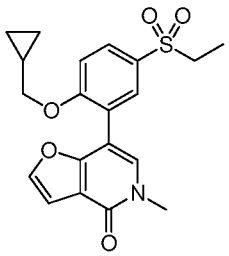
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 255, стадия 4, путем замены 7-бром-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-она на N-[4-(циклопропилметокси)-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этан-1-сульфонамид. ЖХ-МС: 276.1 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он



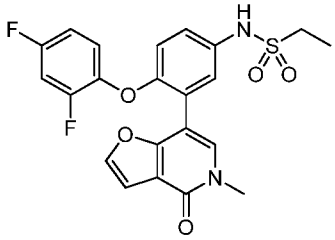
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 197, путем замены 5-метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуро[3,2-c]пиридин-4-она на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-бром-1-(циклопропилметокси)-4-метилсульфонилбензола на 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.05 (s, 1 H), 7.92 (dd, J_1 = 8.6 Гц, J_2 = 1.8 Гц, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.07 (m, 2 H), 3.95 (d, J = 6.7 Гц, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.1 (s, 3 H), 1.15 (m, 1 H), 0.57 (m, 2 H), 0.28 (m, 2 H). ЖХ-МС: 374.1 $(M+H)^+$.

Пример 378: 7-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он



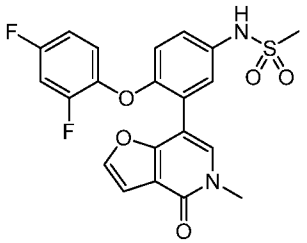
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 197, путем замены 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 7-бром-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-она на 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 7.88 (m, 4 H), 7.33 (d, J = 9.4 Гц, 1 H), 7.01 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 4.02 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.28 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.4 Гц, 3 H), 1.08 (m, 1 H), 0.45 (m, 2 H), 0.24 (m, 2H). ЖХ-МС: 388.1 $(M+H)^+$.

Пример 379: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 197, путем замены N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамида на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 7-бром-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-она на 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 9.83 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.7 Гц, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 6.93 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.12 (q, J = 7.3 Гц, 2 H), 1.12 (t, J = 7.3 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 461.2 $(M+H)^+$.

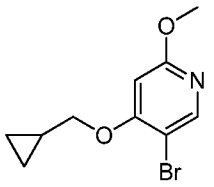
Пример 380: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 197, путем замены N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метансульфонамида на 2-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 7-бром-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-она на 4-бром-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 9.77 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.25 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.8 Гц, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.04 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 6.94 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H). ЖХ-МС: 447.1 $(M+H)^+$.

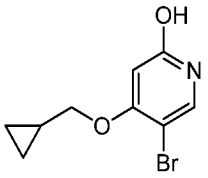
Пример 381: 4-(циклопропилметокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он

Стадия 1: 5-бром-4-(циклопропилметокси)-2-метоксипиридин



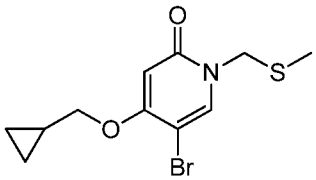
К раствору циклопропилметанола (446 мг, 6.18 ммоль) в THF (10 мл) добавляли NaH (247 мг, 6.18 ммоль, 60% в минеральном масле) одной порцией при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 20°C на протяжении 30 мин и перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Затем добавляли 5-бром-4-хлор-2-метоксипиридин (550 мг, 2.47 ммоль) одной порцией, и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором аммиака (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 70.6%) в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР: ($CDCl_3$, 400 МГц) δ: 8.11 (s, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.89-3.88 (m, 2 H), 1.39-1.27 (m, 1 H), 0.70 -0.67 (m, 2 H), 0.46 -0.43 (m, 2 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 258.0 $(M+1)^+$; 260.0.

Стадия 2: 5-бром-4-(циклопропилметокси)пиридин-2-ол



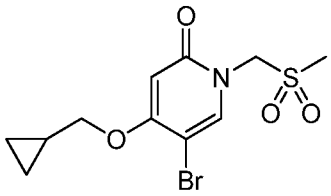
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (450 мг, 1.74 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли LiCl (370 мг, 8.72 ммоль) и $TsOH \cdot H_2O$ (1.52 г, 8.72 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рассолом (2 x 200 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, выход: 88.9%) в виде желтого твердого вещества, которое сразу использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.49 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 3.87 (d, J=6.8 Гц, 2 H), 1.36-1.22 (m, 1 H), 0.71 -0.67 (m, 2 H), 0.46 -0.42 (m, 2 H). ЖХ-МС: 244.0 $(M+1)^+$; 246.0.

Стадия 3: 5-бром-4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфанилметил)пиридин-2-он



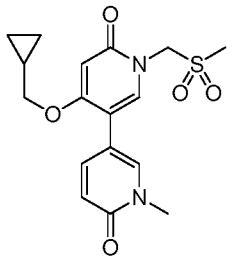
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (330 мг, 1.35 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (40 мг, 2 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем добавляли хлорметил метилсульфид (131 мг, 1.35 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов. Смесь быстро охлаждали насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EA (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (20 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг, 50%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.60 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 3.84 (d, J=6.8 Гц, 2 H), 2.17 (s, 3 H),1.32-1.25 (m, 1 H), 0.70 -0.67 (m, 2 H), 0.41 -0.39 (m, 2 H).

Стадия 4: 5-бром-4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он



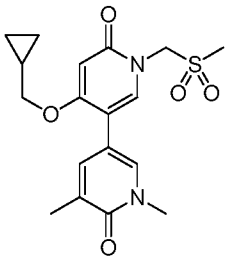
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 3 (150 мг, 0.5 ммоль) в DCM (5 мл), добавляли *m*CPBA (340 мг, 1.9 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2.5 часов. Добавляли воду (30 мл), и полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc (120 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (40 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 5:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.60 (s, 1 H), 5.91 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.89 (d, J=6.8 Гц, 2 H), 2.98 (s, 3 H),0.90-0.86 (m, 1 H), 0.75 -0.70 (m, 2 H), 0.45 -0.42 (m, 2 H). ЖХ-МС: 335.9 $(M+1)^+$; 337.

Стадия 5: 4-(циклопропилметокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он



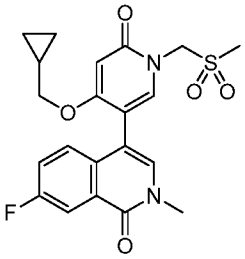
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (50 мг, 0.15 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он (42 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (11 мг, 14.9 мкмоль) и K_3PO_4 (63 мг, 0.3 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (5 капли) дегазировали и затем нагревали до 70°C в атмосфере N_2 на протяжении ночи. Реакционную смесь затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:DCM:EA = 3:0:1 до 0:1:4) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (17.09 мг, 31.5%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.50 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.43 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.71 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.86 (d, J = 6.8 Гц, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 1.26-1.21 (m, 1 H), 0.70-0.66 (m, 2 H), 0.36-0.32 (m, 2 H). ЖХ-МС: 365.0 $(M+1)^+$.

Пример 382: 5-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



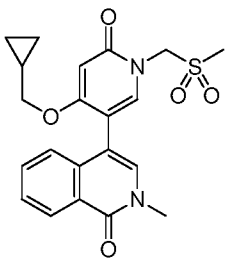
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 381, путем замены 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она на 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на стадии 5. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.35 (s, 1 H), 7.32 (s, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.87 (s, J = 7.2 Гц, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 1.25-0.24 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.36-0.35 (m, 2 H). ЖХ-МС: 379.0 $(M+1)^+$.

Пример 383: 4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 381, путем замены 7-фтор-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на стадии 5. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.13 (dd, J_1 = 9.2 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.35-7.32 (m, 1 H), 7.30-7.28 (m, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 5.99 (s, 3 H), 5.13 (d, J = 13.6 Гц, 1 H), 4.91 (d, J = 13.6 Гц, 1 H), 3.78 (t, J = 6.4 Гц, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.03-0.97 (m, 1 H), 0.48-0.42 (m, 2 H), 0.11 (s, 2 H). ЖХ-МС: 433.1 $(M+1)^+$.

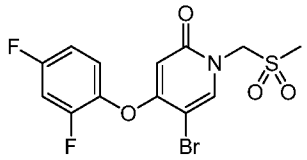
Пример 384: 4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 381, путем замены 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она на 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-он на стадии 5. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.49 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.61 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.52 (t, J = 7.2 Гц, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.27 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 5.45 (d, J = 14.4 Гц, 1 H), 4.89 (d, J = 14.4 Гц, 1 H), 3.79 (t, J = 8.0 Гц, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 1.02-0.96 (m, 1 H), 0.46-0.39 (m, 2 H), 0.10 (s, 2 H). ЖХ-МС: 415.1 $(M+1)^+$.

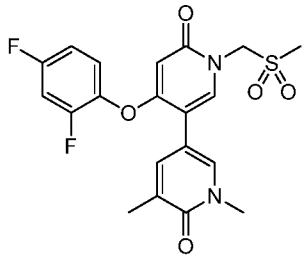
Пример 385: 5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он



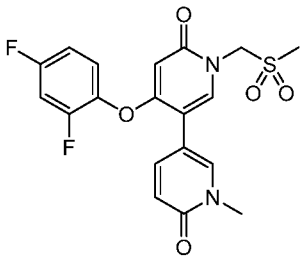
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 381, стадии 1 - 4, путем замены 2,4-дифторфенола на циклопропилметанол на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.71 (s, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.01 (m, 2 H), 5.66 (s, 1 H), 5.1 (s, 2 H), 2.96 (s, 3 H).

Стадия 2: 5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



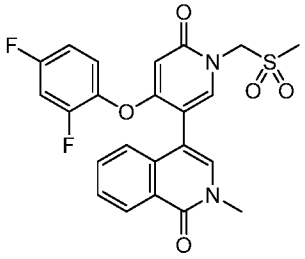
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 382, путем замены указанного в заголовке соединения со стадии 1 на 5-бром-4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.40 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.21-7.11 (m, 1 H), 7.07-6.93 (m, 2 H), 5.68 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.99 (s, 3 H) , 2.20 (s, 3 H). ЖХ-МС: 437.0 $(M+1)^+$.

Пример 386: 4-(2,4-дифторфенокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 381, путем замены 5-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-она на 5-бром-4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он на стадии 5. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.53 (dd, J_1 = 2.4 Гц, J_2 = 9.6 Гц, 1 H), 7.46 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.19-7.13 (m, 1 H), 7.07-7.00 (m, 1 H), 7.00-6.93 (m, 1 H), 6.64 (d, J = 9.2 Гц, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 2.98 (s, 3 H). ЖХ-МС: 423.0 $(M+1)^+$.

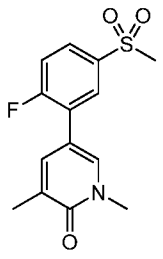
Пример 387: 4-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 384, путем замены 5-бром-4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-она на 5-бром-4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.50 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.72-7.67 (m, 1 H), 7.57-7.52 (m, 1 H), 7.49 (d, J = 9.2 Гц, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.08-7.02 (m, 1 H), 7.01-6.94 (m, 1 H), 6.93-6.86 (m, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 5.46 (d, J = 14.4 Гц, 1 H), 4.92 (d, J = 14.4 Гц, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H). ЖХ-МС: 473.0 $(M+1)^+$.

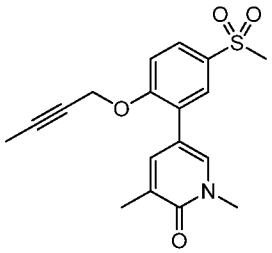
Пример 388: 5-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он



Смесь 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (2.50 г, 10.0 ммоль), 2-бром-1-фтор-4-метилсульфонилбензола (2.54 г, 10.0 ммоль), CsF (3.8 г, 25.0 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.73 г, 1.0 ммоль) в DME (50 мл) и MeOH (25 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 2:1~0:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.8 г, 61%) в виде красного твердого вещества. ЖХ-МС: 295.9 $(M+H)^+$.

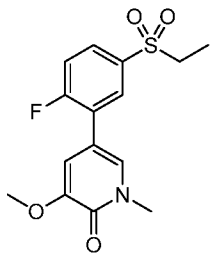
Стадия 2: 5-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он



К раствору бут-2-ин-1-ола (191 мг, 2.72 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли NaH (109 мг, 2.72 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли указанное в заголовке соединение со стадии 1 (200 мг, 0.68 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. После этого смесь быстро охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (56.01 мг, 23.9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.88 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.46 (s, 2 H), 7.24 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 4.79 (d, J = 2.0 Гц, 2 H), 3.62 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H). ЖХ-МС: 346.0 $(M+H)^+$.

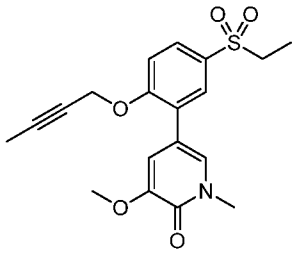
Пример 389: 5-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он

Стадия 1: 5-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



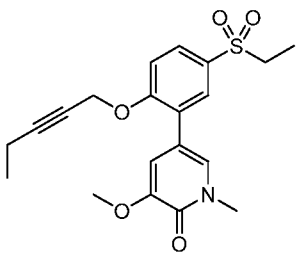
К раствору 5-бром-3-метокси-1-метилпиридин-2-она (694 мг, 3.18 ммоль), 2-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1 г, 3.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (233 мг, 318.00 мкмоль) в диоксане (26 мл) и H_2O (2.6 мл) добавляли K_3PO_4 (2.02 г, 9.54 ммоль, 3.00 экв.). Реакцию перемешивали при 70°C в атмосфере N_2 в течение 6 ч. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA=3/1 до 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (0.9 г, 87%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.93 (dd, J_1=7.2 Гц, J_2=2.0 Гц, 1 H), 7.88-7.84 (m, 1 H), 7.35 (dd, J_1=10.0 Гц, J_2=8.8 Гц, 1 H), 7.23 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 3.16 (q, J=7.6 Гц, 2 H), 1.33 (t, J=7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 325.9 $(M+H)^+$.

Стадия 2: 5-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 388, стадия 2, путем замены 5-(5-этилсульфонил-2-фторфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-она на 5-(2-фтор-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.88 (d, J=8.8 Гц, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.4 Гц, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.87 (s, 3 H), 1.32 (t, J=7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 376.0 $(M+H)^+$.

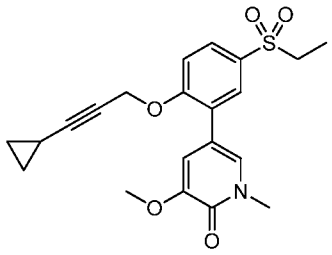
Пример 390: 5-(5-этилсульфонил-2-пент-2-иноксифенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 389, путем замены пент-2-ин-1-ола на бут-2-ин-1-ол на стадии 2. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.86 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.79 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.18 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 6.94 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.67 (s, 3

H), 3.15 (q, J=7.6 Гц, 2 H), 2.24 (q, J=7.6 Гц, 2 H), 1.32 (t, J=7.6 Гц, 3 H), 1.14 (t, J=7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 390.2 $(M+H)^+$.

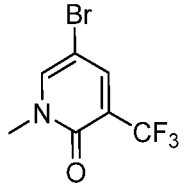
Пример 391: 5-[2-(3-циклопропилпроп-2-инокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 389, путем замены 3-циклопропилпроп-2-ин-1-ола на бут-2-ин-1-ол на стадии 2. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.87 (d, J = 8.8 Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.22-7.20 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 4.77 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.15 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.32 (t, J=7.2 Гц, 3 H), 1.31-1.29 (m, 1 H), 0.84-0.81 (m, 2 H), 0.69-0.67 (m, 2 H). ЖХ-МС: 402.0 $(M+H)^+$.

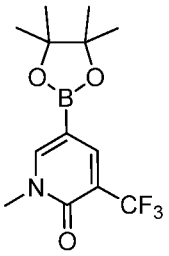
Пример 392: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид

Стадия 1: 5-бром-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-он



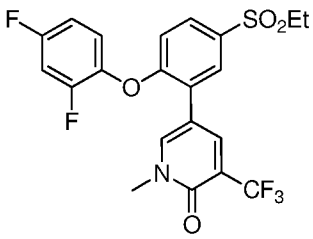
К раствору 5-бром-3-(трифторметил)пиридин-2-ола (6 г, 25 ммоль), перемешанному при комнатной температуре в THF (5 мл), добавляли NaH (1.5 г, 37 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания в течение 30 мин добавляли метилиодид (7.1 г, 50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь обрабатывали водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 97%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Твердое вещество использовали в дальнейшем без какой-либо дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.79 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.65 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.60 (s, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 256.

Стадия 2: 1-метил-5-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-он



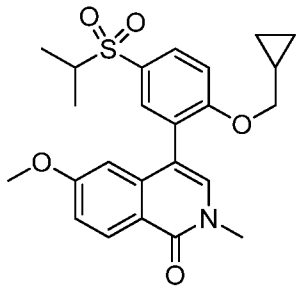
Суспензию соединения 5-бром-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-он (3 г, 11.8 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (3.6 г, 14.1 ммоль), KOAc (3 г, 30.6 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (200 мг) в диоксане (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После того, как реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA=3:1~1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.2 г, 34%) в виде красного твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.02 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 1.32 (s, 12 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 304.

Стадия 3: 5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-он



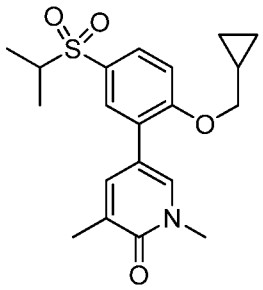
Смесь 1-метил-5-(3,3,4,4-тетраметилборолан-1-ил)-3-(трифторметил)пиридин-2-она (100 мг, 0.33 ммоль), 1-(2-бром-4-этилсульфонилфенокси)-2,4-дифторбензола (100 мг, 0.27 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (24 мг) и K_3PO_4 (107 мг, 0.80 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) продували азотом, закрывали и нагревали до 90°C в течение 4 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ ppm 8.11 (s, 1 H) 7.88 (s, 2 H) 7.80 (m, 1 H), 7.23 – 7.10 (m, 1 H) 7.09 – 6.91 (m, 2 H) 6.91 – 6.78 (m, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.15 (q, J = 7.2 Гц, 2 H) 1.31 (t, J = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС $(M+H)^+$ = 474.

Пример 393: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он



Бром-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он (предварительно полученный в WO 2013/142390) подвергали взаимодействию с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом способом, аналогичным описанному в Примере 248, стадия 2, с получением 6-метокси-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она, который затем подвергали взаимодействию с указанным в заголовке соединением Примера 364, стадия 1, способом, аналогичным описанному в Примере 364, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.45 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 7.91 (dd, J1 = 2.0 Гц, J2 = 8.8, 1 H), 7.06-7.27 (m, 3 H), 6.53 (d, J = 2.8 Гц, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.22 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6.4 Гц, 6 H), 1.03 (q, J = 6.8 Гц, 1 H), 0.45 (m, 2 H), 0.14 (s, 2 H). ЖХ-МС: 442.0 $(M+H)^+$.

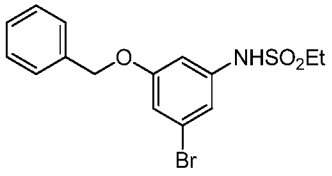
Пример 394: 5-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение Примера 364, стадия 1, подвергали взаимодействию с 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-оном способом, аналогичным описанному в Примере 364, стадия 2, с получением указанного в заголовке соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.75-7.79 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.03 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 3.96 (d, J = 6.8 Гц, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 1.31 (d, J = 7.2 Гц, 6 H), 1.27 (d, J = 7.2 Гц, 1 H), 0.66-0.70 (m, 2 H), 0.38 (q, J = 5.2 Гц, 2 H). ЖХ-МС: 376.0 $(M+H)^+$.

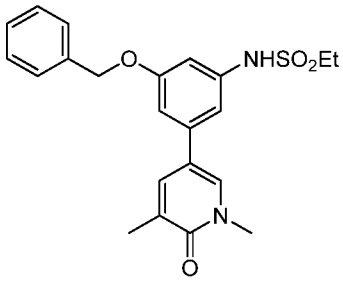
Пример 395: N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилметоксифенил]этансульфонамид

Стадия 1: N-(3-бром-5-фенилметоксифенил)этансульфонамид



Этилсульфонилхлорид (113 мкл, 1.2 ммоль) добавляли по каплям к перемешанному раствору 3-бром-5-фенилметоксианилина (284 мг, 1.0 ммоль) и пиридина (247 мкл, 3.1 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. После того, как смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч, ее обрабатывали 1 н. HCl (1 мл) и экстрагировали DCM (3 x 5 мл); объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором бикарбоната (водн.), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент EtOAc (от 5 до 95%) в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (345 мг, 94%) в виде янтарного масла, которое затвердевало при стоянии. ЖХ-МС $(M+H)^+ = 371$.

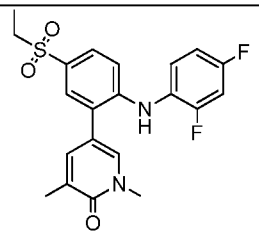
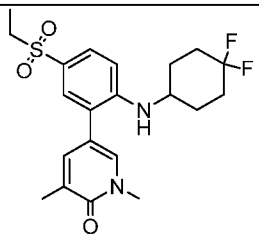
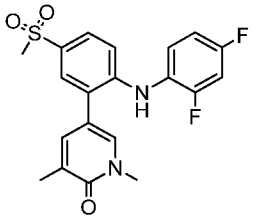
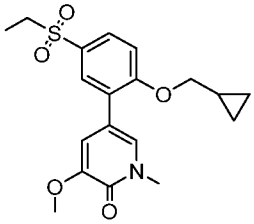
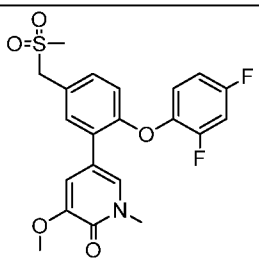
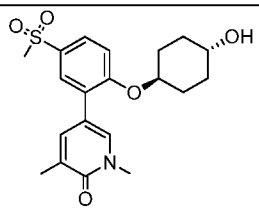
Стадия 2: N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилметоксифенил]этансульфонамид

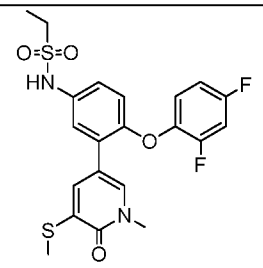
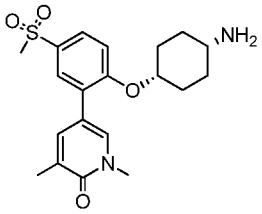
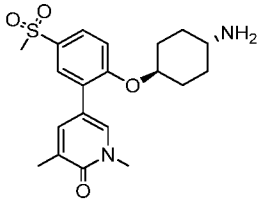
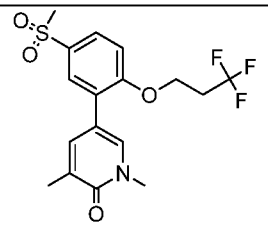
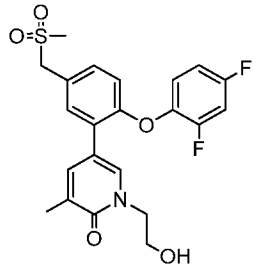
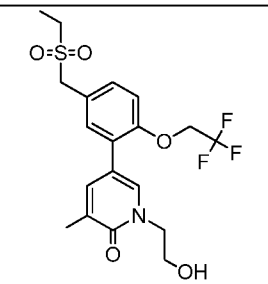
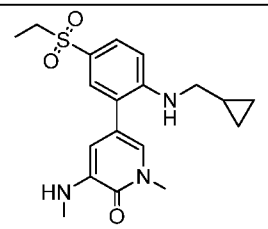


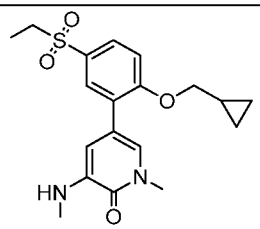
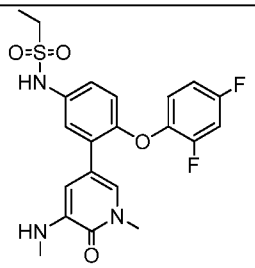
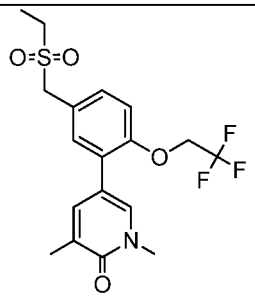
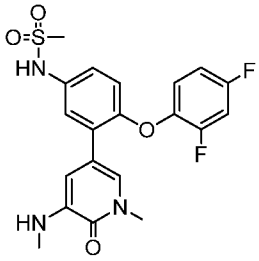
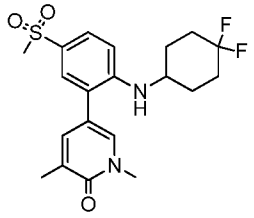
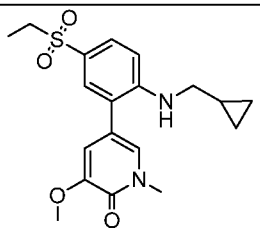
Смесь N-(3-бром-5-фенилметоксифенил)этансульфонамида (60 мг, 0.16 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (40 мг, 0.16 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (12 мг) и K_3PO_4 (88 мг, 0.40 ммоль) в диоксане (1.5 мл) и воде (150 мкл) продували азотом, закрывали и нагревали до 75°C в течение 2 ч. После фильтрования смеси через тонкий слой целита фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, используя градиент MeOH (от 0 до 10%) в DCM, с получением указанного в заголовке соединения (69 мг, 94%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ ppm 1.15 - 1.24 (m, 3 H) 2.04 - 2.13 (m, 3 H) 3.04 - 3.17 (m, 2 H) 3.48 - 3.54 (m, 3 H) 5.08 - 5.17 (m, 2 H) 6.74 - 6.80 (m, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 2 H) 7.33 - 7.49 (m, 5 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.90 - 7.95 (m, 1 H) 9.57 - 10.01 (b.s., 1 H). ЖХ-МС $(M+H)^+ = 413$.

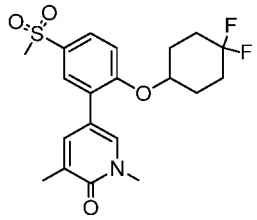
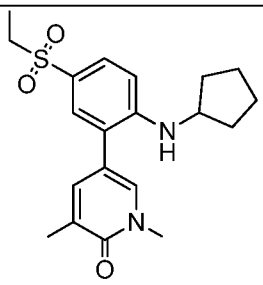
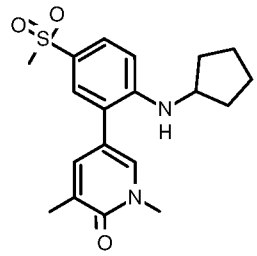
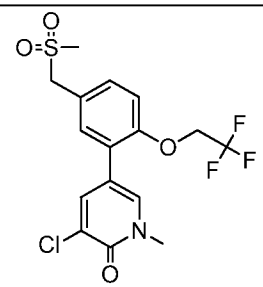
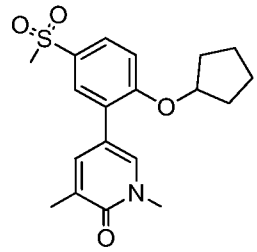
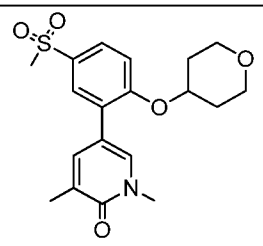
Примеры 396-482 в Таблице 21 получали, используя условия реакции Сузуки для добавления соответствующим образом замещенной арильной группы к соответствующим образом замещенному пиридинону. После реакции Сузуки при необходимости также проводили химическую обработку с получением указанного в заголовке соединения.

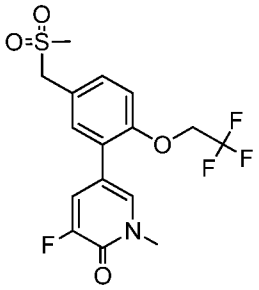
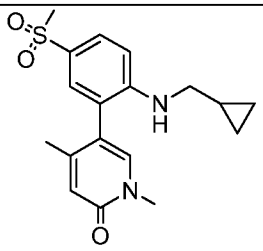
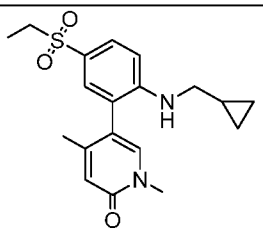
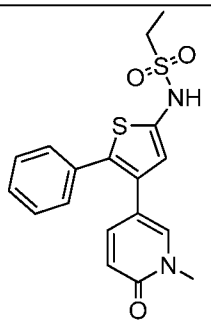
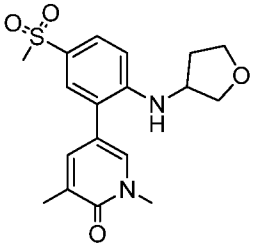
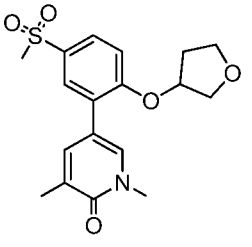
Таблица 21

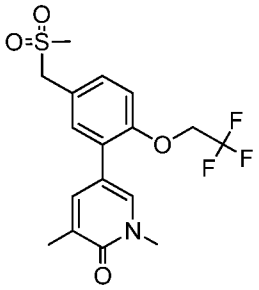
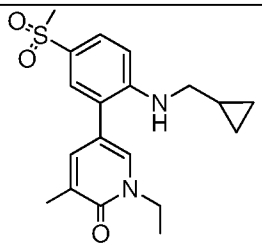
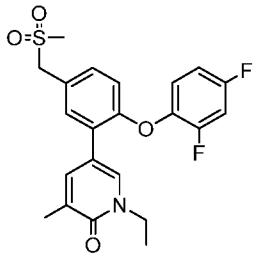
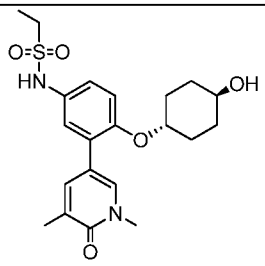
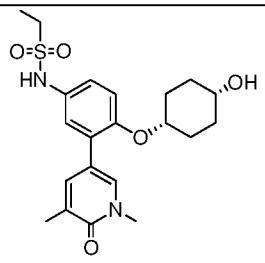
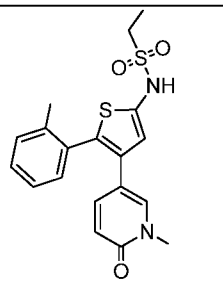
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
396		5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	419.1
397		5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	425.1
398		5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	405.1
399		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	378.1
400		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	436.0
401		5-[2-(4-транс-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	392.1

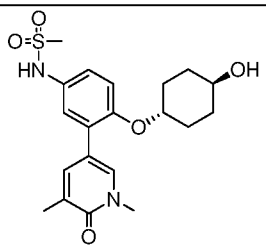
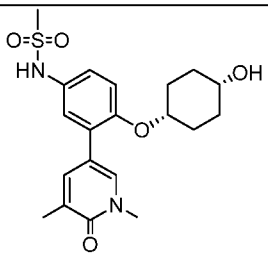
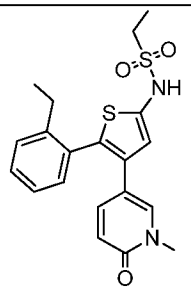
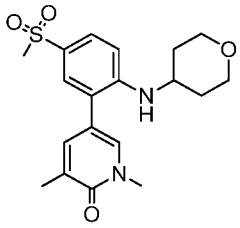
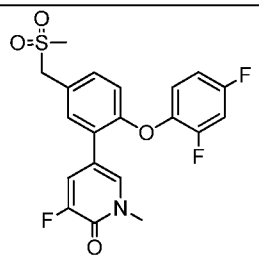
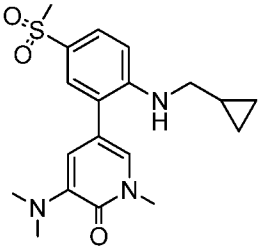
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
402		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-5-метилсульфанил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	467.10
403		5-[2-(4-цис-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	391.2
404		5-[2-(4-транс-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	391.1
405		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(3,3,3-трифторпропокси)фенил]пиридин-2-он	390.0
406		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он	450.2
407		5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он	434.1
408		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он	376.2

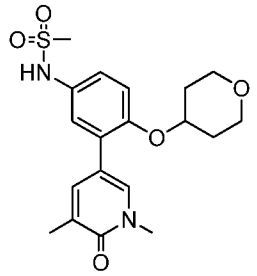
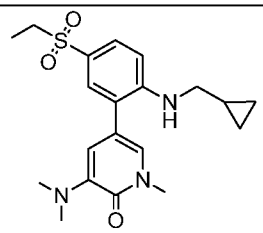
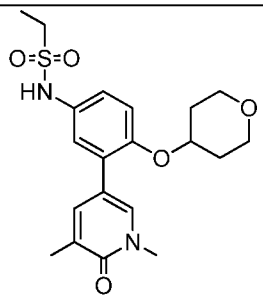
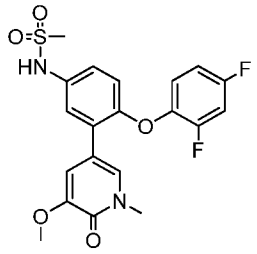
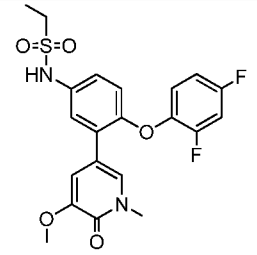
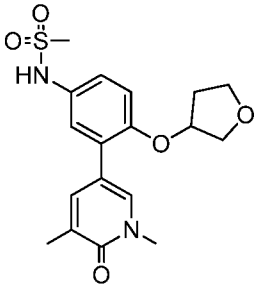
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
409		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он	377.2
410		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	450.1
411		5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	404.1
412		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	436.0
413		5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	411.0
414		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	377.1

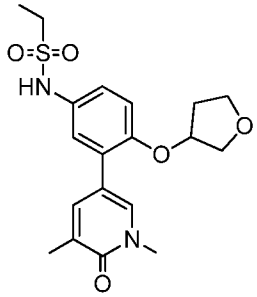
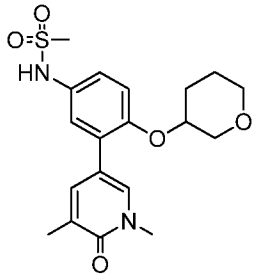
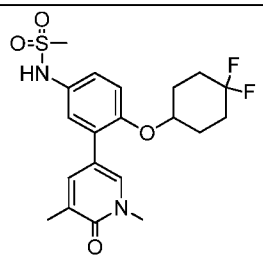
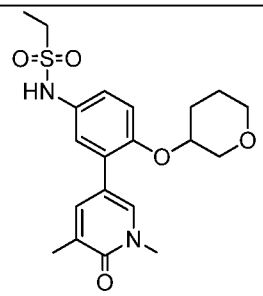
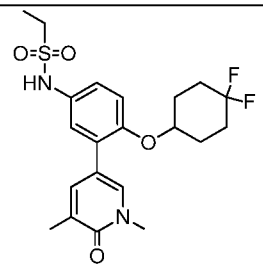
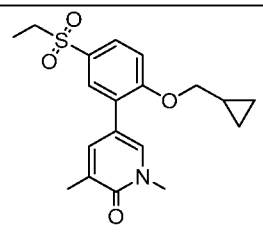
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
415		5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	412.1
416		5-[2-(циклопентиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	375.2
417		5-[2-(циклопентиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	361.1
418		3-хлор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	410.0
419		5-(2-циклопентилокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он	362.1
420		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]пиридин-2-он	378.1

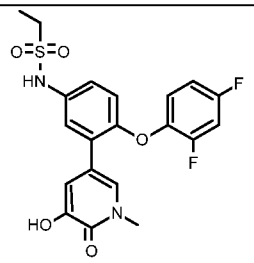
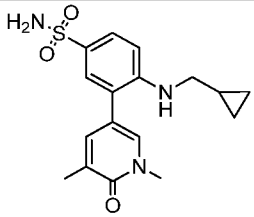
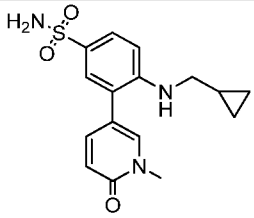
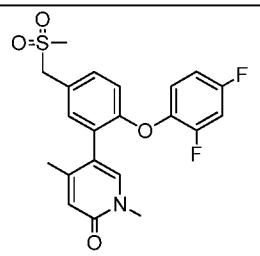
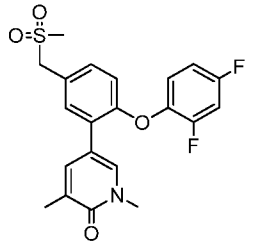
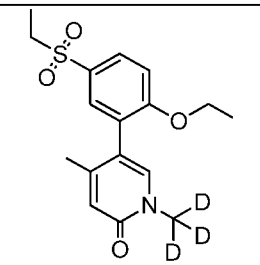
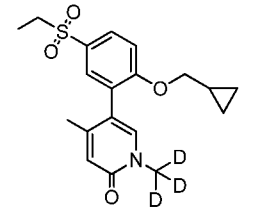
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
421		3-фтор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	394.1
422		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	347.0
423		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	361.1
424		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилтиофен-2-ил]этансульфонамид	375.0
425		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]пиридин-2-он	363.1
426		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]пиридин-2-он	364.0

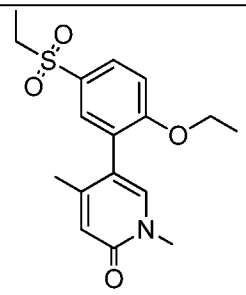
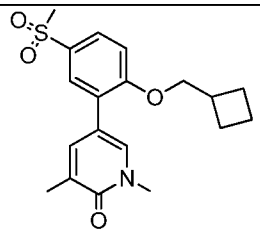
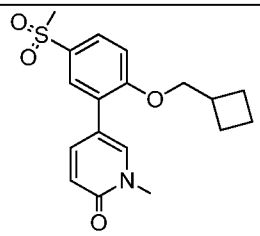
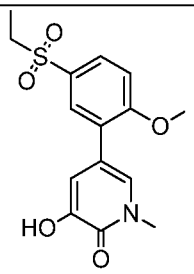
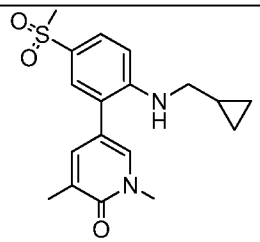
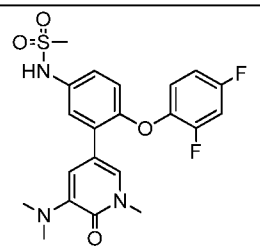
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
427		1,3-диметил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	390.0
428		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он	361.1
429		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он	434.0
430		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-транс-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид	421.1
431		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-цис-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид	421.1
432		N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2-метилфенил)тиофен-2-ил]этансульфонамид	389.1

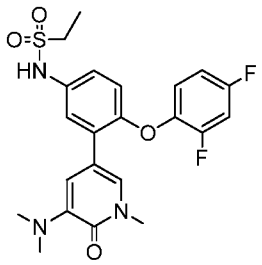
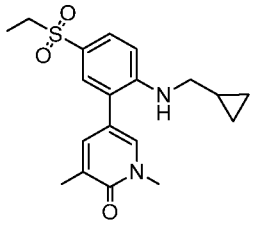
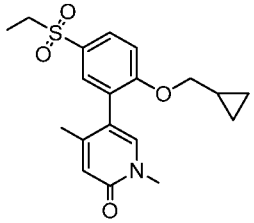
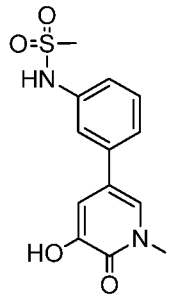
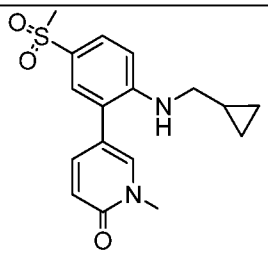
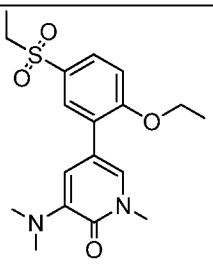
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
433		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-транс-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид	407.1
434		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-цис-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид	407.1
435		N-[5-(2-этилфенил)-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)тиофен-2-ил]этансульфонамид	403.1
436		1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]пиридин-2-он	377.1
437		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	424.1
438		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	376.2

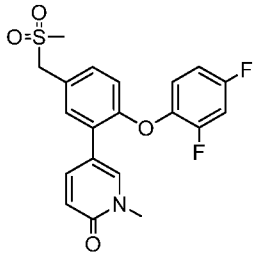
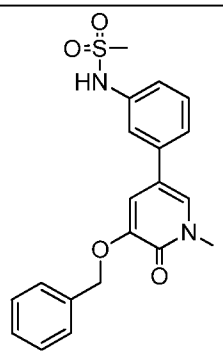
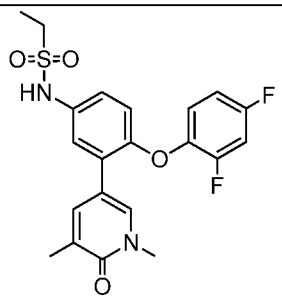
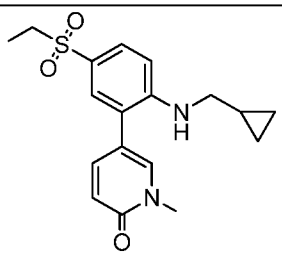
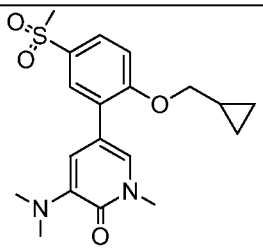
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
439		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]метансульфонамид	393.1
440		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	390.2
441		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]этансульфонамид	407.1
442		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	437.1
443		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	451.1
444		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]метансульфонамид	379.0

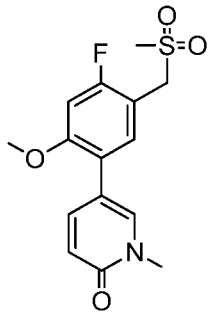
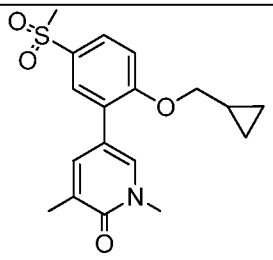
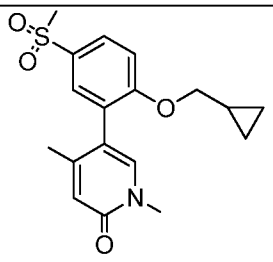
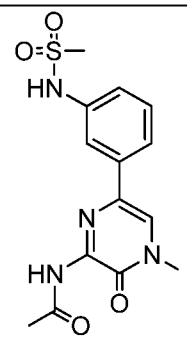
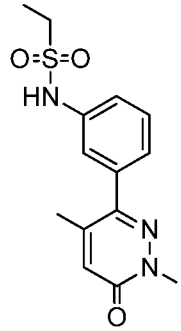
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
445		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]этансульфонамид	393.2
446		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]метансульфонамид	393.1
447		N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	427.1
448		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]этансульфонамид	407.1
449		N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	441.1
450		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	362.1

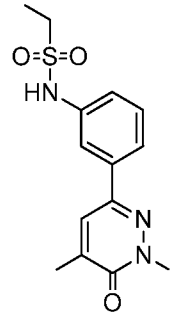
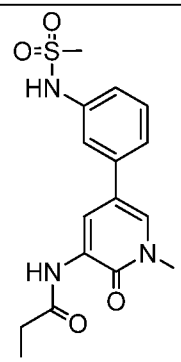
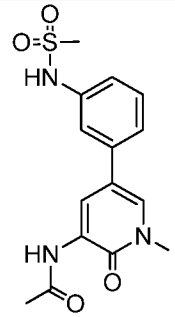
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
451		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	437.0
452		4-(циклопропилметиламино)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	348.1
453		4-(циклопропилметиламино)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	334.1
454		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	420.0
455		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	420.1
456		5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-($^2H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он	339.0
457		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-($^2H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он	365.0

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
458		5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1,4-диметилпиридин-2-он	336.1
459		5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	362.1
460		5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	348.1
461		5-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он	323.9
462		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	347.1
463		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	450.1

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
464		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	464.1
465		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	361.1
466		5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	362.1
467		N-[3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	295.0
468		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	333.1
469		3-(диметиламино)-5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он	365.1

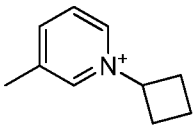
Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
470		5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он	406.0
471		N-[3-(1-метил-6-оксо-5-фенилметоксипиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	385.0
472		N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	435.1
473		5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	347.1
474		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	377.1

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
475		5-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он	326.0
476		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	348.1
477		5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	348.1
478		N-[6-[3-(метансульфонамидо)фенил]-4-метил-3-оксопиразин-2-ил]ацетамид	337.0
479		N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид	308.0

Пример химического синтеза	Структура	Наименование	MS (M+H)
480		N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид	308.0
481		N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]пропанамид	350.0
482		N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]ацетамид	336.0

Пример 483: 1-циклобутил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он

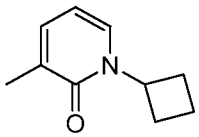
Стадия 1: 1-циклобутил-3-метилпиридин-1-ий хлорид



Циклобутиламин (2.3 г, 32 ммоль) добавляли к 1-(2,4-динитрофенил)-3-метилпиридиния хлориду (J. Org. Chem. 1997, 62, 729-33) (8.0 г, 31 ммоль) в н-бутаноле (120 мл) при 20°C, и темно-красный раствор нагревали с обратным холодильником на протяжении ночи. Концентрированием под вакуумом получали остаток, который обрабатывали водой (20 мл), и осадок удаляли фильтрованием, и эту операцию повторяли дважды. Объединенную водную фазу подщелачивали концентрированным аммиаком (2

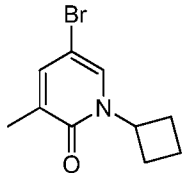
мл) и дважды промывали EtOAc. Выпариванием воды получали указанное в заголовке соединение (3.2 г, 70%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: 148 M^+.

Стадия 2: 1-циклобутил-3-метилпиридин-2-он



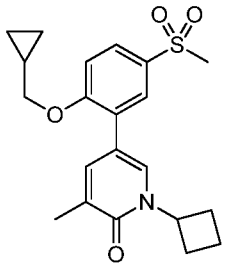
Перемешанный раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (2.8 г, 18.9 ммоль) в воде (30 мл) охлаждали до 5°C и добавляли по каплям $K_3Fe(CN)_6$ в воде (30 мл) на протяжении 1 ч. Затем добавляли KOH (16.7 г, 298.6 ммоль) в воде (5 мл) и толуоле (30 мл), и смесь нагревали при 40°C в течение 30 мин. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Хроматографией на силикагеле (DCM) получали указанное в заголовке соединение (1.9 г, 62%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: 164 $(M+H)^+$.

Стадия 3: 5-бром-1-циклобутил-3-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (1.5 г, 9.2 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем медленно добавляли бром (1.51 г, 9.5 ммоль), и через около 2 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический раствор промывали водой, рассолом и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2.0 г, 82%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: 242, 244 $(M+H)^+$.

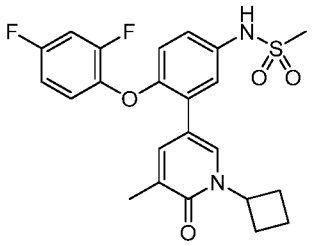
Стадия 4: 1-циклобутил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (27 мг, 0.11 ммоль), указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1 (46 мг, 0.13 ммоль), K_2CO_3 (46 мг, 0.33 ммоль)

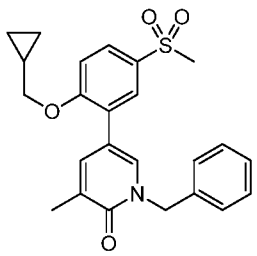
и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 мг, 0.011 ммоль) в DMF (2 мл) продували N_2 и подвергали воздействию микроволн при 100°C. Через 2 ч смесь концентрировали под вакуумом и добавляли DCM, затем промывали водой, рассолом и высушивали над Na_2SO_4. Очисткой с помощью препаративной TLC получали указанное в заголовке соединение (25 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.85-7.81 (m, 2 H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Гц, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 5.27-5.23 (m, 1 H), 3.94 (d, *J* = 8.0 Гц, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 2.57-2.50 (m, 2 H), 2.32-2.24 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 1.93-1.84 (m, 2 H), 1.31-1.25 (m, 1 H), 0.70-0.65 (m, 2 H), 0.40-0.36 (m, 2H). ЖХ-МС: 388 $(M+H)^+$.

Пример 484: N-[3-(1-циклобутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение Примера 483, стадия 3 (27 мг, 0.11 ммоль), N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метансульфонамид (55 мг, 0.13 ммоль), K_2CO_3 (46 мг, 0.33 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ (8 мг, 0.011 ммоль) в DMF (2 мл) подвергали взаимодействию и очищали способом, аналогичным описанному в Примере 483, стадия 4, с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.65 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.26-7.27 (m, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Гц, 1 H), 6.97-6.89 (m, 2 H), 6.83 (d, J = 9.2 Гц, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 5.09-5.18(m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 2.53-2.46 (m, 2 H), 2.23-2.18 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.87-1.81 (m, 2H). ЖХ-МС: 461 $(M+H)^+$.

Пример 485: 1-бензил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он

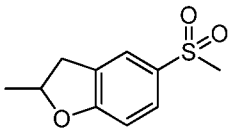


Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 483, стадии 1-4, за исключением того, что бензиламин заменяли на

циклобутиламин на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.79 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 2.8 Гц, 1 H), 7.49-7.51 (m, 1 H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 2 H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Гц, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.89-3.94 (m, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.13-1.18 (m, 1 H), 0.58-0.62 (m, 2 H), 0.28-0.34 (m, 2H). ЖХ-МС: 424 $(M+H)^+$.

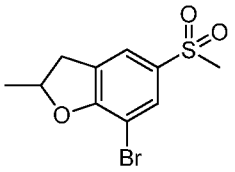
Пример 486: 1,3-диметил-5-(2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-2-он

Стадия 1: 2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран



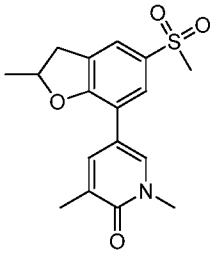
Смесь 5-бром-2-метил-2,3-дигидро-1-бензофурана (1.0 г, 4.72 ммоль), CH_3SO_2Na (730 мг, 7.08 ммоль), L-пролина (110 мг, 0.94 ммоль), K_2CO_3 (120 мг, 0.94 ммоль) и CuI (89 мг, 0.47 ммоль) в DMSO (10 мл) облучали микроволнами при 140°C в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 50%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.71-7.70 (m, 2 H), 6.86-6.82 (m, 1 H), 5.08-5.03 (m, 1 H), 3.41-3.35 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.89-2.83 (m, 1 H), 1.56 (d, J = 6.4 Гц, 3 H).

Стадия 2: 7-бром-2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран



К смеси указанного в заголовке соединения со стадии 1 (300 мг, 1.42 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Fe (159 мг, 2.84 ммоль) и Br_2 (454 мг, 2.84 ммоль) одной порцией в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным водным Na_2SO_3 (200 мл) и экстрагировали DCM (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл x 2), высушивали безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.90 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.64 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 5.20-5.14 (m, 1 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.01-2.95 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 1.56 (d, J = 6.4 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 291.0 $(M+1)^+$; 293.0.

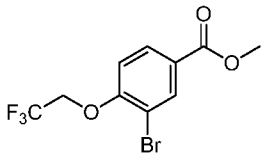
Стадия 3: 1,3-диметил-5-(2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-2-он



Раствор указанного в заголовке соединения на стадии 2 (300 мг, 1.03 ммоль), 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (309 мг, 1.24 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (76 мг, 0.103 ммоль), Na_2CO_3 (328 мг, 3.09 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 1/2) с получением указанного в заголовке соединения (60.0 мг, 18%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.02 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 5.15-5.13 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.49-3.42 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 2.94-2.88 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 5.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 334.1 $(M+1)^+$.

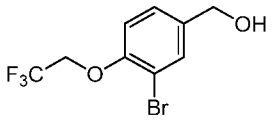
Пример 487: 4-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: метил 3-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензоат



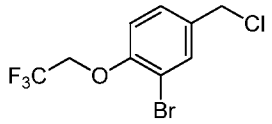
К раствору метил 3-бром-4-фторбензоата (100 мг, 0.43 ммоль) в DMF добавляли 2,2,2-трифторэтанол (52 мг, 0.52 ммоль), K_2CO_3 (119 мг, 0.86 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, и добавляли воду (50 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл x 3), рассолом (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1) с получением соединения 3 (95 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.29 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 8.00 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 6.93 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.48 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 3.92 (s, 3 H). ЖХ-МС: 313.0 $(M+1)^+$.

Стадия 2: [3-бром-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]метанол



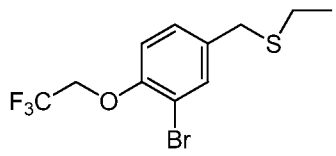
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (2.00 г, 5.85 ммоль) в THF (20.0 мл) добавляли $LiAlH_4$ (0.18 г, 4.68 ммоль) несколькими порциями при -40°C. Смесь выдерживали при -40°C и перемешивали в течение 45 мин. Реакцию быстро охлаждали водой (0.2 мл), 15% водным NaOH (0.2 мл) и дополнительным количеством воды (0.6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем ее высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA=5:1~3:1) с получением указанного в заголовке соединения (1.62 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.31-7.28 (m, 1 H), 7.19 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.83 (q, J = 8.8 Гц, 2 H), 4.44 (s, 2 H).

Стадия 3: 2-бром-4-(хлорметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



Раствор указанного в заголовке соединения со стадии 2 (300 мг, 1.05 ммоль) в DCM (10 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали триэтиламином (91 мг, 1.15 ммоль) и метансульфонилхлоридом (142 мг, 1.25 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Затем смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали 1 M соляной кислотой (10 мл) и насыщенным $NaHCO_3$ (10 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.63 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.32 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 6.92 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 4.42 (q, J = 8.0 Гц, 2 H).

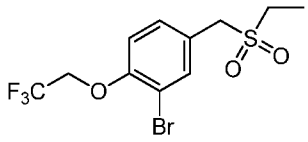
Стадия 4: 2-бром-4-(этилсульфанилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 3 (2.00 г, 6.59 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли TEA (1 г, 9.89 ммоль), NaI (898 мг, 5.99 ммоль) и EtSH (613 мг, 9.89 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Реакцию выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворители

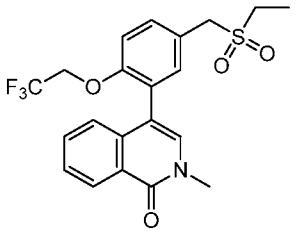
удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.1 г, 96.8%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.55 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.24 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 6.89 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.42 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 3.66 (s, 2 H), 2.47-2.41 (m, 2 H), 1.26-1.22 (m, 3H).

Стадия 5: 2-бром-4-(этилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 4 (2.10 г, 6.38 ммоль) в DCM (210 мл) добавляли MCPBA (4.41 г, 25.53 ммоль) несколькими порциями. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакцию выливали в насыщенный водный Na_2SO_3 (100 мл) и экстрагировали DCM (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным $NaHCO_3$ (100 мл x 2) и рассолом (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EA = 1:0~2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.10 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.64 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.37 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 6.95 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.43 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 4.15 (s, 2 H), 2.91 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.39 (t, J = 7.6 Гц, 3 H).

Стадия 6: 4-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-метилизохинолин-1-он

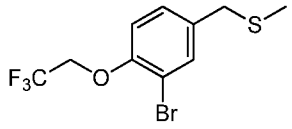


Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (200 мг, 0.58 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он (197 мг, 0.69 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (67 мг, 58.0 мкмоль) и Na_2CO_3 (184 мг, 1.74 ммоль) в диоксане (6 мл) и воде (6 капли) дегазировали и затем нагревали до 70°C в течение 18 часов в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 5:1~1:1) с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (164.44 мг, 67%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.58-7.48 (m, 3 H), 7.40 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0, 1 H), 7.07 (t, J =

8.0, 2 H), 4.30 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.98 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.43 (t, J = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 440.0 $(M+1)^+$.

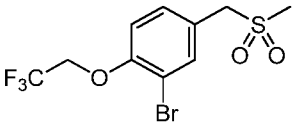
Пример 488: 2-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]изохинолин-1-он

Стадия 1: 2-бром-4-(метилсульфанилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



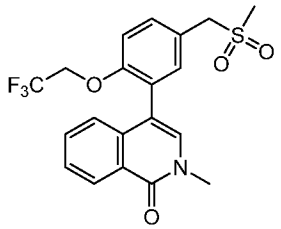
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 487, стадия 4, путем замены метантиола на этантиол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.56 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.25 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 6.93-6.90 (m, 1 H), 4.44-4.35 (m, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.02 (s, 3 H).

Стадия 2: 2-бром-4-(метилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол



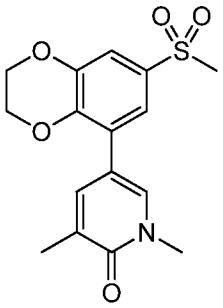
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 487, стадия 5, путем замены 2-бром-4-(метилсульфанилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола на 2-бром-4-(этилсульфанилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.65 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.38 (dd, J_1 = 8.4 Гц, J_2 = 2.4 Гц, 1 H), 7.12-7.06 (m, 1 H), 4.43 (q, J = 8.0 Гц, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 2.82 (s, 3 H).

Стадия 3: 2-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]изохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 487, стадия 6, путем замены 2-бром-4-(метилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензола на 2-бром-4-(этилсульфонилметил)-1-(2,2,2-трифторэтокси)бензол. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.52 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.60-7.49 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.22 (d, J = 8.0, 1 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 4.33-4.27 (m, 4 H), 3.67 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H). ЖХ-МС: 426.0 $(M+1)^+$.

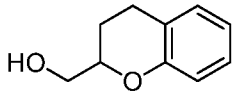
Пример 489: 1,3-диметил-5-(7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 486, путем замены 6-бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина на 5-бром-2-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран на стадии 1. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.51 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 7.42 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 4.38 (m, 4 H), 3.68 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.24 (s, 3H). ЖХ-МС: 336.0 $(M+1)^+$.

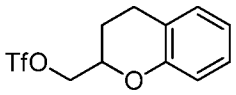
Пример 490: N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]метансульфонамид

Стадия 1: 3,4-дигидро-2H-хромен-2-илметанол



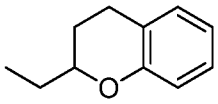
Смесь 4-оксохромен-2-карбоновой кислоты (20.0 г, 105 ммоль) и Pd/C (3.0 г, w/w = 10%) в AcOH (200 мл) помещали в аппарат Парра для гидрирования в атмосфере H_2 (50 psi) и перемешивали в течение 25 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в воде (300 мл), перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и высушивали с получением 3,4-дигидро-2H-хромен-2-карбоновой кислоты (13.5 г, 72%) в виде белого твердого вещества. К раствору BH_3 (57 мл, 114 ммоль, 2.0 M в THF) медленно добавляли эту карбоновую кислоту в THF (120 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч при этой температуре. Добавляли по каплям THF/H_2O (30 мл, 1:1), в то же время поддерживая температуру между 0-5°C и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли K_2CO_3 (26.0 г, 189 ммоль), и реакцию энергично перемешивали в течение 30 мин. Слой THF отделяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (11.0 г, 89%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.10-7.03 (m, 2 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 4.14-4.08 (m, 1 H), 3.85-3.68 (m, 2 H), 2.92-2.84 (m, 1 H), 2.80-2.73 (m, 1 H), 1.98-1.92 (m, 1 H), 1.90-1.79 (m, 1H). ЖХ-МС: 165 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 3,4-дигидро-2H-хромен-2-илметил трифторметансульфонат



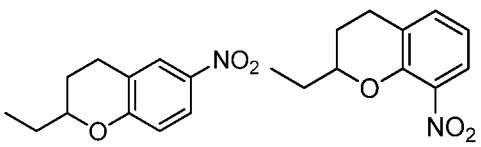
Трифторметансульфоновый ангидрид (19.6 г, 69.5 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли к раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (9.50 г, 57.9 ммоль) в DCM (100 мл) и пиридина (11.0 г, 139 ммоль), охлажденному до -5°C. Реакцию затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли воду (150 мл), и реакцию экстрагировали DCM (150 мл). Органический слой промывали 1 М HCl (180 мл), водой (100 мл) и водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (13.5 г, 79%) в виде бледно-коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.12-7.04 (m, 2 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 4.66-4.61 (m, 2 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 2.96-2.79 (m, 2 H), 2.09-2.03 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1H). ЖХ-МС: 314 $(M+ NH_4)^+$.

Стадия 3: 2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен



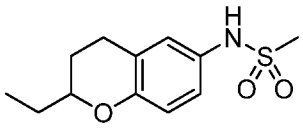
MeMgBr (45.6 мл, 137 ммоль, 3 М в простом эфире) добавляли к смеси указанного в заголовке соединения со стадии 2 (13.5 г, 45.6 ммоль) и CuBr-Me_2S (1.61 г, 7.74 ммоль) в THF (150 мл) при -5°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее приливали к раствору NH_4Cl (55 г, 1.04 моль) в воде (200 мл) и экстрагировали DCM (3 x 150 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (6.66 г, 90%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.09-7.02 (m, 2 H), 6.82-6.78 (m, 2 H), 3.93-3.87 (m, 1 H), 2.84-2.72 (m, 2 H), 2.02-1.96 (m, 1 H), 1.81-1.61 (m, 3 H), 1.04 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Стадия 4: 2-этил-6-нитро-3,4-дигидро-2H-хромен и 2-этил-8-нитро-3,4-дигидро-2H-хромен



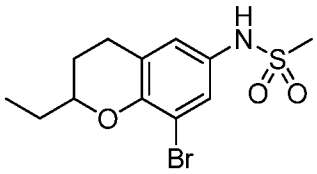
Указанное в заголовке соединение со стадии 3 (1.0 г, 6.17 ммоль) добавляли к HNO_3 (5 мл, 65-68%) при 0°C, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем ее выливали в смесь лед-вода, экстрагировали EtOAc (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA, от 100:1 до 50:1) с получением смеси указанных в заголовке соединений (600 мг), которые использовали на следующей стадии.

Стадия 5: N-(2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил)метансульфонамид



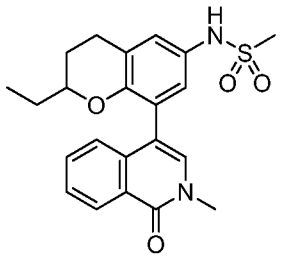
Смесь указанных в заголовке соединений со стадии 4 (600 мг) суспендировали в MeOH (6 мл) и насыщенном растворе NH_4Cl (2 мл). Добавляли Fe (810 мг, 14.5 ммоль), и смесь нагревали до 85°C в течение 2.5 ч. Смесь затем фильтровали и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенной смеси 2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-амина и 2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-8-амина. Эту смесь растворяли в DCM (10 мл) и TEA (0.8 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (400 мг, 3.50 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем экстрагировали DCM (45 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали под пониженным давлением и очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EA от 50:1 до 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 12% за три стадии) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.99-6.80 (m, 2 H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Гц, 1 H), 6.16 (s, 1 H), 3.95-3.90 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 2.83-2.76 (m, 2 H), 2.04-1.97 (m, 1 H), 1.81-1.64 (m, 3 H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС: 273 $(M+ NH_4)^+$.

Стадия 6: N-(8-бром-2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил)метансульфонамид



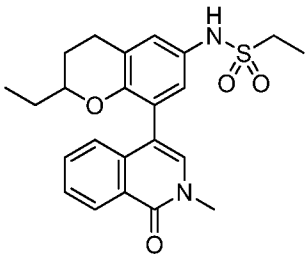
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 5 (170 мг, 0.667 ммоль) в ACN (6 мл) добавляли NBS (156 мг, 0.867 ммоль). Смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали DCM, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (PE/EA = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 47%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.23 (d, *J* = 2.4 Гц, 1 H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Гц, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 4.01-3.99 (m, 1 H), 2.97 (s, 3 H), 2.84-2.77 (m, 2 H), 2.04-1.99 (m, 1 H), 1.85-1.66 (m, 3 H), 1.09 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H).

Стадия 7: N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]метансульфонамид



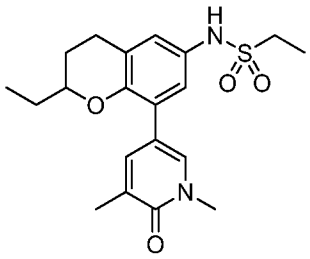
Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 6 (105 мг, 0.315 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (108 мг, 0.379 ммоль), K_2CO_3 (131 мг, 0.949 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (23.1 мг, 0.032 ммоль) в диоксане/H_2O (10 мл/ 3 мл) нагревали до 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA от 50:1 до 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 19%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.31 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 7.59-7.55 (m, 1 H), 7.47-7.43 (m, 1 H), 7.31-7.23 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Гц, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.95-2.75 (m, 5H), 1.95-1.92 (m, 1 H), 1.66-1.54 (m, 1 H), 1.38-1.22 (m, 2 H), 0.59-0.55 (m, 1.25H), 0.42-0.38 (m, 1.75H). ЖХ-МС: 413.0 $(M+1)^+$.

Пример 491: N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 490, путем замены этансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид на стадии 5. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8.39 (d, *J* = 7.6 Гц, 1 H), 7.67-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.52 (m, 1 H), 7.37-7.30 (m, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 7.03 (d, *J* = 2.8 Гц, 1 H), 3.86-3.81 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.10 (q, *J* = 7.2 Гц, 2 H), 3.02-2.81 (m, 2 H), 2.03-1.99 (m, 1 H), 1.75-1.41 (m, 3 H), 1.36 (t, *J* = 7.6 Гц, 3 H), 0.67-0.62 (m, 1.25 H), 0.51-0.48 (m, 1.75 H). ЖХ-МС: 427.0 $(M+1)^+$.

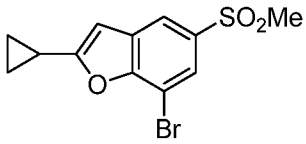
Пример 492: N-[8-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным описанному в Примере 491, путем замены 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7.69 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.0 (s, 1 H), 3.96-3.93 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.07 (q, *J* = 7.5 Гц, 2 H), 2.93-2.82 (m, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.08-2.04 (m, 1 H), 1.72-1.66 (m, 3 H), 1.34 (t, *J* = 7.6 Гц, 3 H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 391.0 $(M+1)^+$.

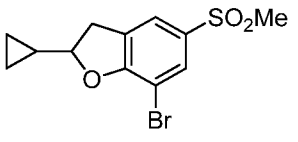
Пример 493: 4-(2-циклопропил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 7-бром-2-циклопропил-5-метилсульфонил-1-бензофуран



К раствору 2,6-дибром-4-метилсульфонилфенола (1 г, 3.30 ммоль) в пиридине (40 мл) добавляли этинилциклопропан (240 мг, 3.64 ммоль) и Cu_2O (260 мг, 1.82 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2. Смесь нагревали до 130°C в течение 3 часов, затем концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (PE до PE/EA = 3/1) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг, 53%) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.99 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.07 (s, 3 H), 2.13-2.11 (m, 1 H), 1.13-1.05 (m, 4 H).

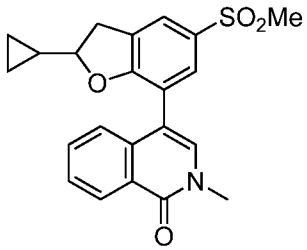
Стадия 2: 7-бром-2-циклопропил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (250 мг, 0.7 9ммоль) в Et_3SiH (516 мг, 4.44 ммоль) при 0°C добавляли TFA (5.43 г, 47.59 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Водный раствор NaOH (10 мл, 1 н.) медленно добавляли к полученному выше раствору. Смесь экстрагировали EtOAc (10 мл). Органический слой высушивали над

Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE до PE/EA = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.90 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 4.47-4.43 (m, 1 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 3.23-3.17 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H) , 1.24-1.22 (m, 1 H), 0.74~0.55 (m, 3 H), 0.44~0.41 (m, 1 H).

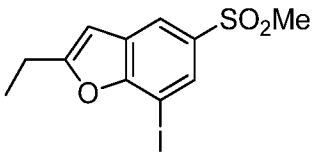
Стадия 3: 4-(2-циклопропил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (80 мг, 252 мкмоль) в диоксане (10.00 мл) и H_2O (1.00 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (9 мг, 12.61 мкмоль), K_3PO_4 (134 мг, 631 мкмоль) и 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он (79 мг, 278 мкмоль) одной порцией. Реакционную смесь дегазировали N_2 и нагревали до 90°C в течение 3 часов. Смесь затем концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (18.36 мг, выход 19%). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53-8.51 (d, J=8.0 Гц, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.63-7.56 (m, 2 H), 7.33-7.31 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.43-4.37 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.50-3.46 (m, 1 H), 3.32-3.16 (m, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 1.21-1.06 (m, 1 H), 0.60-0.59 (m, 2 H), 0.39-0.32 (m, 2 H). ЖХ-МС: 396.0 $(M+1)^+$.

Пример 494: 4-(2-этил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он

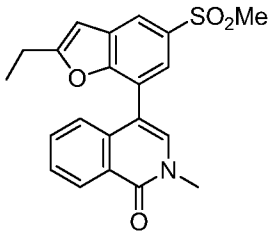
Стадия 1: 2-этил-7-иод-5-метилсульфонил-1-бензофуран



К раствору 2,6-дииод-4-метилсульфонилфенола (1.00 г, 2.36 ммоль) в пиридине (10 мл) при 25°C добавляли бут-1-ин (128 мг, 2.36 ммоль) и Cu_2O (135 мг, 0.944 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Остаток охлаждали до 25°C, разбавляли 1 н. HCl (200 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE:EA = 10:1

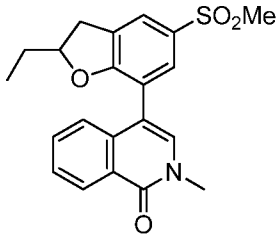
до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 48%) в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.14 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 8.06 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 3.09 (s, 3 H), 2.90 (q, J = 7.6 Гц, 2 H), 1.38 (t, J=7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 350.9 ($M+H^+$).

Стадия 2: 4-(2-этил-5-метилсульфонил-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он



К раствору 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (82 мг, 286 мкмоль) и указанного в заголовке соединения со стадии 1 (100 мг, 286 мкмоль) в H_2O (2 мл) и диоксане (20 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (21 мг, 28.6 мкмоль, 0.10 экв.) и Na_2CO_3 (61 мг, 572 мкмоль). Смесь дегазировали азотом и нагревали до 90°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EA = 3:1 до 1:1) с последующей препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (35.57 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.56 (d, J=7.2 Гц, 1 H), 8.19 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 7.83 (d, J=1.6 Гц, 1 H), 7.60 -7.57 (m, 2 H), 7.29-7.27 (m, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H) 2.75 (q, J=7.2 Гц, 2 H), 1.28 (t, J=7.2 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 382.0 ($M+H^+$).

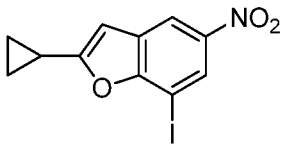
Стадия 3: 4-(2-этил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (130 мг, 340 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (70 мг, 10% w/w) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (15 psi) в течение 8 ч. После этого смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12.4 мг) в виде серого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц) δ 8.54-8.51 (d, J=7.5 Гц,1 H), 7.79-7.75 (m, 2 H), 7.75-7.54 (m, 2 H), 7.32-7.29 (d, J=8.1 Гц, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.49-3.41 (m, 1 H), 3.06-3.00 (m, 1 H), 1.85-1.70 (m, 2 H), 0.96-0.91 (t, J=7.5 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 384.0 (M+1).

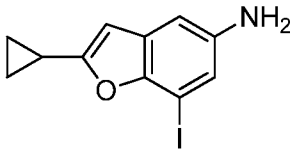
Пример 495: N-[7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-пропил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид

Стадия 1: 2-циклопропил-7-иод-5-нитро-1-бензофуран



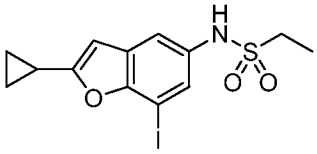
Раствор 2,6-дииод-4-нитрофенола (10 г, 25.6 ммоль), этинилциклопропана (1.9 г, 28.8 ммоль) и Cu_2O (1.9 мг, 13.2 ммоль) в 100 мл сухого пиридина нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 1 л воды и перемешивали в течение 10 мин. Полученную в результате смесь фильтровали. Осадок на фильтре очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле элюируя EtOAc/PE (0-20%) с получением указанного в заголовке соединения (6.6 г, выход 78%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 8.47 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 8.32 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 1.14-1.04 (m, 4H).

Стадия 2: 2-циклопропил-7-иод-1-бензофуран-5-амин



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 1 (2.0 г, 6.0 ммоль) и Fe (1.0 г, 18 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (10 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в 400 мл DCM. Полученную в результате смесь фильтровали, и фильтрат промывали водой (100 мл) и рассолом. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1.5 г, выход 83%) в виде красного масла, которое сразу использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 6.87 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 6.61 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.45 (br, 2 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 0.95-0.85 (m, 4H). ЖХ-МС: 300 $(M+1)^+$.

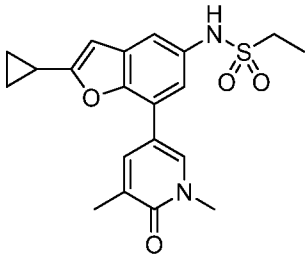
Стадия 3: N-(2-циклопропил-7-иод-1-бензофуран-5-ил)этансульфонамид



К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 2 (1.0 г, 3.3 ммоль) в 20 мл сухого DCM добавляли раствор пиридина (793 мг, 10 ммоль) в DCM (10 мл) с последующим добавлением $EtSO_2Cl$ (473 мг, 3.7 ммоль). Реакционную смесь

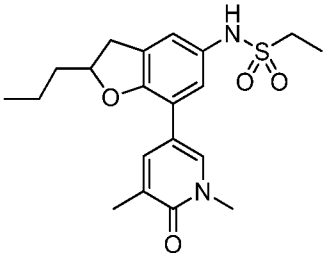
перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (20 мл × 2) и рассолом. Органический слой высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (1.3 г, выход 100%), которое сразу использовали на следующей стадии. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.42 (d, *J* = 2.0 Гц, 1 H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Гц, 1 H), 6.88 (br, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 3.09 (q, *J* = 7.2 Гц, 2 H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Гц, 3 H), 2.04-2.08 (m, 1 H), 1.06-0.97 (m, 4 H). ЖХ-МС: 409 $(M+18)^+$.

Стадия 4: N-[2-циклопропил-7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид



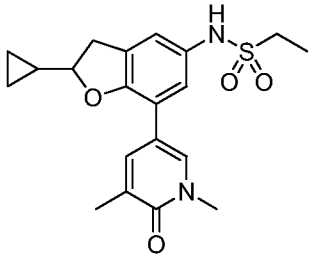
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 3 (500 мг, 1.3 ммоль) и 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она (380 мг, 1.5 ммоль) в 10 мл DMF добавляли K_2CO_3 (50 мг, 3.8 ммоль), воду (2 мл) и $Pd(dppf)Cl_2$ (30 мг) в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Полученную в результате смесь выливали в 100 мл воды и экстрагировали DCM (100 мл × 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ 7.81 (d, *J* = 3.6 Гц, 1 H), 7.67-7.66 (m, 1 H), 7.26 (t, *J* = 1.2 Гц, 1 H), 7.12 (d, *J* = 3.2 Гц, 1 H), 6.54 (br, 1 H), 6.36 (d, *J* = 0.8 Гц, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.11-2.00 (m, 1 H), 1.38-1.43 (m, 3 H), 1.09-0.92 (m, 4H). ЖХ-МС: 387 $(M+1)^+$.

Стадия 5: N-[7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-пропил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид



Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 4 (70 мг, 0.18 ммоль) и 10 мг Pd/C в 40 мл MeOH перемешивали в атмосфере H_2 при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную в результате смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7.77 (d, J = 2.1 Гц, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.26 (d, J = 2.7 Гц, 1 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.34-3.26 (m, 1 H), 3.09 (q, J = 7.5 Гц, 2 H), 2.90-2.84 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 1.87-1.82 (m, 1 H), 1.72-1.63 (m, 1 H), 1.56-1.43 (m, 2 H), 1.38 (t, J = 7.2 Гц, 3 H), 0.98 (t, J = 7.5 Гц, 3H). ЖХ-МС: 391 $(M+1)^+$.

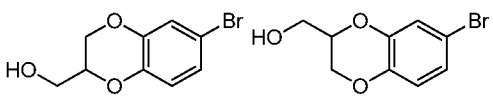
Пример 496: N-[2-циклопропил-7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид



К смеси указанного в заголовке соединения из Примера 495, стадия 4 (30 мг, 0.08 ммоль) в Et_3SiH (1 мл) в герметичной пробирке, добавляли TFA (0.2 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Полученную в результате смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали 1 н. NaOH, водой и рассолом. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 7.77 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 3.0 Гц, 2 H), 6.44 (s, 1 H), 4.37-4.29 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.37-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.03 (m, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 7.5 Гц, 3 H), 1.26-1.14 (m, 1 H), 0.71-0.33 (m, 4 H). ЖХ-МС: 389 $(M+1)^+$.

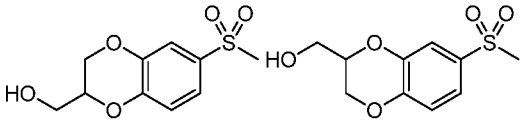
Пример 497: 4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: (6-бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)метанол и (6-бром-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-3-ил)метанол



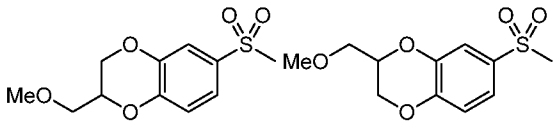
К смеси NaOH (1.6 г, 39.7 ммоль) в THF (120 мл) и H_2O (40 мл) добавляли 4-бромбензол-1,2-диол (5 г, 26.5 ммоль). Оксиран-2-илметанол (7.35 г, 79.5 ммоль) добавляли порциями при комнатной температуре в атмосфере N_2. Реакцию перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Органические слои промывали рассолом (40 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1) с получением смеси указанных в заголовке соединений (4.7 г, 73%). ЖХ-МС: 166 $(M-80)^+$.

Стадия 2: (6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил)метанол и (6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-3-ил)метанол



Смесь со стадии 1 (1 г, 4.08 ммоль) подвергали экспериментальным условиям, описанным в Примере 486, стадия 1, с получением смеси указанных в заголовке соединений (650 мг, 65%). ЖХ-МС: 245.1 $(M+1)^+$.

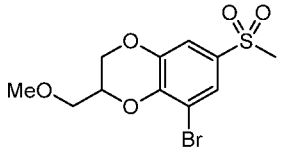
Стадия 3: 2-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин и 3-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин



К раствору смеси со стадии 2 (2.5 г, 10.23 ммоль) в THF (30 мл) добавляли NaH (614 мг, 15.35 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли CH_3I (1.45 г, 10.23 ммоль), в тоже время поддерживая внутреннюю темпратуру около 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Смесь затем быстро охлаждали льдом и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (20 мл x 2), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1) с получением смеси указанных в заголовке соединений (1.5 г, 57%) в виде масла. Смесь далее разделяли на ее четыре отдельных компонента с помощью хиральной SFC с получением двух энантиомеров 2-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (200 мг каждый) и двух энантиомеров 3-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (200 и 120 мг, соответственно). Их абсолютная стереохимия не была определена. 2-(Метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-

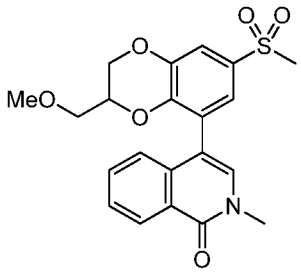
дигидро-1,4-бензодиоксин: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.44 (d, J = 1.6 Гц, 1 H), 7.41 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.03 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.42-4.31 (m, 2 H), 4.10 (dd, J_1 = 11.6 Гц, J_2 = 7.6 Гц, 1 H), 3.71-3.58 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H). ЖХ-МС: 259 $(M+1)^+$. 3-(Метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин: ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.47 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.41 (dd, J_1 = 8.8 Гц, J_2 = 2.0 Гц, 1 H), 7.00 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.40-4.30 (m, 2 H), 4.18-4.10 (dd, J_1 = 11.2 Гц, J_2 = 7.2 Гц, 1 H), 3.70-3.58 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H). ЖХ-МС: 259 $(M+1)^+$.

Стадия 4: 5-бром-3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 486, стадия 2, путем замены 2-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 7.46 (d, J = 2.0 Гц, 1 H), 4.53 (dd, J_1 = 2.2 Гц, J_2 = 11.4 Гц, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.26-4.21 (m, 1 H), 3.73-3.63 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H).

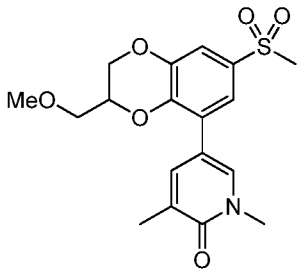
Стадия 5: 4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Смесь указанного в заголовке соединения со стадии 4 (20 мг, 0.06 ммоль), 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-она (20 мг, 0.07 ммоль), Na_2CO_3 (19 мг, 0.18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (7 мг, 0.01 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0.2 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь заливали H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии с последующей препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 24%). Абсолютная стереохимия не была определена. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.30 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.68-7.63 (m, 1 H),

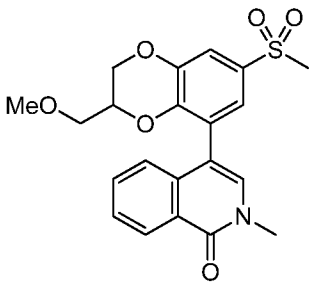
7.55-7.52 (m, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.4 Гц, 1 H), 4.43-4.35 (m, 2 H), 4.21-4.12 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.44-3.41 (m, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). ЖХ-МС: 416.0 $(M+H)^+$.

Пример 498: 5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



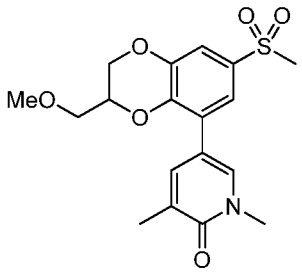
Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 497, путем замены 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он на стадии 5. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.53 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 4.45-4.37 (m, 2 H), 4.18-4.17 (m, 1 H), 3.68-3.62 (m, 5 H), 3.44 (s, 3 H), 3.07(s, 3 H), 2.21 (s, 3H). ЖХ-МС: 380 $(M+H)^+$.

Пример 499: 4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 497, путем замены соединения, использованного на стадии 4, на его энантиомер. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.30 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.68 (t, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.55-7.51 (m, 3 H), 7.42 (s, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 4.42-4.35 (m, 2 H), 4.21-4.14 (m, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 3.44-3.39 (m, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H). ЖХ-МС: 416.0 $(M+H)^+$.

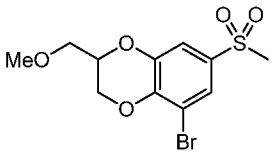
Пример 500: 5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 498, но с использованием другого энантиомера 5-бром-3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.59 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 4.41-4.37 (m, 2 H), 4.20-4.18 (m, 1 H), 3.71-3.63 (m, 5 H), 3.44 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 2.24 (s, 3H). ЖХ-МС: 380.0 $(M+H)^+$.

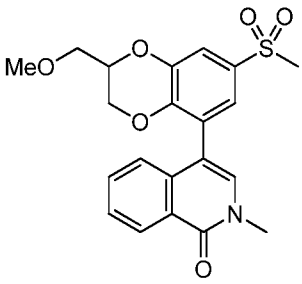
Пример 501: 4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он

Стадия 1: 5-бром-2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксине



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 497, стадия 4, путем замены 2-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина на 3-(метоксиметил)-6-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин. ЖХ-МС: 359 $(M+23)^+$.

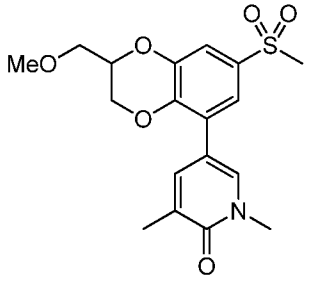
Стадия 2: 4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 497, стадия 5, путем замены 5-бром-2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-

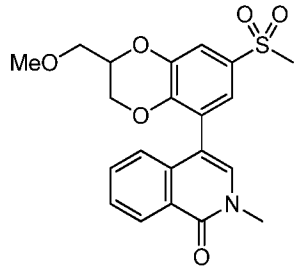
дигидро-1,4-бензодиоксина на 5-бром-3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин. ^{1}H ЯМР (DMSO-d6, 400 МГц) δ 8.31 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.56-7.51 (m, 3 H), 7.40 (s, 1 H), 7.30-7.16 (m, 1 H), 4.53-4.44 (m, 1 H), 4.36-4.28 (m, 1 H), 4.12-4.01 (m, 1 H), 3.61-3.56 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H). ЖХ-МС: 416.0 $(M+H)^+$.

Пример 502: 5-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 501, путем замены 1,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она на 2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохинолин-1-он. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 7.48 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 2.4 Гц, 1 H), 4.47-4.34 (m, 2 H), 4.19-4.16 (m, 1 H), 3.71-3.65 (m, 5 H), 3.45 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.22 (s, 3H). ЖХ-МС: 380.0 $(M+H)^+$.

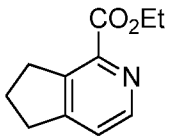
Пример 503: 4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он



Указанное в заголовке соединение (единственный энантиомер, абсолютная стереохимия не была определена) получали способом, аналогичным описанному в Примере 501, путем замены соединения, использованного на стадии 1, на его энантиомер. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.41 (d, J = 8.0 Гц, 1 H), 7.70 (t, J = 7.6 Гц, 1 H), 7.58-7.54 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.33-7.30 (m, 1 H), 4.52-4.41 (m, 2 H), 4.20-4.12 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.19-3.15 (m, 6 H). ЖХ-МС: 416.0 $(M+H)^+$.

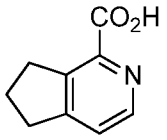
Пример 504: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он

Стадия 1: этил 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-карбоксилат



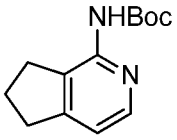
Этил 1,2,4-триазин-3-карбоксилат (7 г, 45.8 ммоль), циклопентанон (4.9 мл, 55.0 ммоль), и пирролидин (4.6 мл, 55.0 ммоль) в толуоле (100 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2.02 г, 25%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: 192 $(M+1)^+$.

Стадия 2: 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-карбоновая кислота



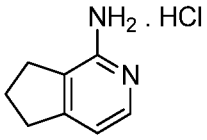
2 н. раствор LiOH (50 мл) в воде медленно добавляли к указанному в заголовке соединению со стадии 1 (10 г, 52.4 ммоль) в MeOH (250 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. MeOH восстанавливали под вакуумом и остаточный водный раствор промывали EtOAc. Органическую фазу повторно экстрагировали водой. Объединенные водные экстракты подкисляли до pH = 2 с помощью 1 н. HCl. Удаляли воду и препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение (5.4 г, 63%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 8.45 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 7.88 (d, J = 5.6 Гц, 1 H), 3.39 (t, J = 8.0, 7.6 Гц, 2 H), 3.16 (d, t, J = 8.0, 7.6 Гц, 2 H), 2.16-2.20 (m, 2H).

Стадия 3: трет-бутил N-(6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-ил)карбамат



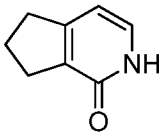
Указанное в заголовке соединение со стадии 2 (1.0 г, 6.1 ммоль), дифенилфосфорилазид (2.64 мл 12.2 ммоль) и триэтиламин (1.64 мл, 12.2 ммоль) в tBuOH (50 мл) в атмосфере N_2 нагревали при 80°C в течение 2 ч. Хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 5:1) получали указанное в заголовке соединение (570 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 8.18 (d, J = 4.8 Гц, 1 H), 7.04 (d, J = 4.8 Гц, 1 H), 2.90-2.97 (m, 4H), 2.06-2.12 (m, 2 H), 1.49 (s, 9H). ЖХ-МС: 235 $(M+1)^+$.

Стадия 4: 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-амин гидрохлорид



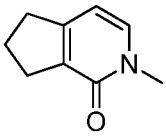
Безводный 1 М HCl в DCM (20 мл) медленно добавляли к указанному в заголовке соединению со стадии 3 (570 мг, 2.43 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1.5 ч, выпариванием летучих компонентов получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц): δ 7.66 (d, J = 6.6 Гц, 1 H), 6.88 (d, J = 6.6 Гц, 1 H), 3.04 (t, J = 7.8, 7.2 Гц, 2 H), 2.86 (t, J = 7.8, 7.2 Гц, 2 H), 2.17-2.27 (m, 2H). ЖХ-МС: 135 $(M+1)^+$.

Стадия 5: 2,5,6,7-тетрагидроциклопента[c]пиридин-1-он



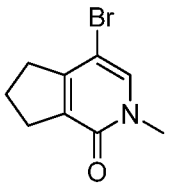
Указанное в заголовке соединение со стадии 4 (400 мг, 2.33 ммоль) растворяли в воде (6.5 мл) и добавляли H_3PO_2 (2 мл, 50% w/w в воде, 18.64 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли по каплям раствор $NaNO_2$ (180 мг, 2.68 ммоль) в воде (6.5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре на протяжении ночи. pH доводили до значения около 7 путем осторожного добавления $NaHCO_3$. Экстракцией, используя этилацетат, получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): δ 12.55 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 6.3 Гц, 1 H), 6.26 (d, J = 6.3 Гц, 1 H), 2.84-2.89 (m, 4 H), 2.04-2.11 (m, 2 H). ЖХ-МС: 136 $(M+1)^+$.

Стадия 6: 2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он



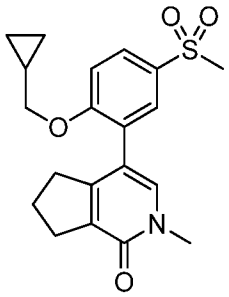
Указанное в заголовке соединение со стадии 5 (260 мг, 1.93 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaH (94 мг, 2.31 ммоль), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли метилиодид (146 мкл, 2.31 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие компоненты удаляли под вакуумом, и хроматографией на силикагеле (PE:EtOAc = 1:1) получали указанное в заголовке соединение (192.6 мг, 67%) в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (CD_3Cl, 300 МГц): δ 7.13 (d, J = 6.6 Гц, 1 H), 6.13 (d, J = 6.6 Гц, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.79-2.85 (m, 4H), 2.01-2.11 (m, 2H). ЖХ-МС: 150 $(M+1)^+$.

Стадия 7: 4-бром-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он



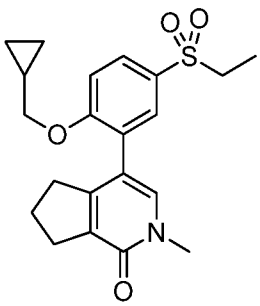
Указанное в заголовке соединение со стадии 6 (140 мг, 1.04 ммоль) растворяли в ACN (5 мл) и добавляли NBS (188 мг, 1.06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1.5 ч, очисткой с помощью хроматографии на силикагеле (PE:EtOAc = 1:1) получали указанное в заголовке соединение (196 мг, 89.5%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (CD_3Cl, 300 МГц): δ 7.33 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.85-2.97 (m, 4 H), 2.05-2.13 (m, 2 H). ЖХ-МС: 228, 230 $(M+1)^+$.

Стадия 8: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он



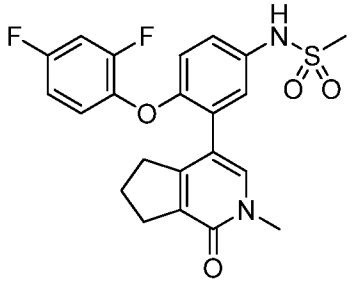
К раствору указанного в заголовке соединения со стадии 7 (60 мг, 0.26 ммоль), указанного в заголовке соединения Примера 90, стадия 1 (111.2 мг, 0.32 ммоль), и K_2CO_3 (107 мг, 0.78 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (6 мг) в атмосфере N_2. Смесь нагревали при 85°C на протяжении ночи. Экстракцией EA с последующей препаративной TLC (DCM/MeOH = 25:1) получали указанное в заголовке соединение (47 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц): δ 7.83 (dd, J = 8.7, 2.7 Гц, 1 H), 7.66 (d, J = 2.9 Гц, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.7 Гц, 1 H), 3.95 (d, J = 6.9 Гц, 2H), 3.46 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.65-2.70 (m, 4 H), 1.91-1.97 (m, 2 H), 1.13-1.18 (m, 1 H), 0.50-0.54 (m, 2 H), 0.26-0.30 (m, 2 H). ЖХ-МС: 374 $(M+1)^+$.

Пример 505: 4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он



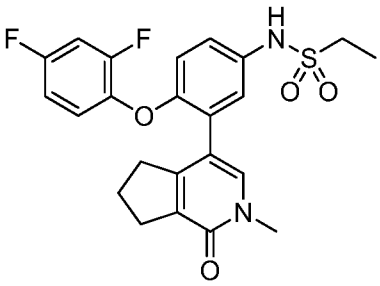
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 504, стадия 8, за исключением того, что 2-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1. ^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 7.91 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Гц, 1 H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Гц, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 4.01 (d, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.66 (s, 3 H), 3.23 (q, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.08-2.14 (m, 2 H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Гц, 3 H), 1.08-1.27 (m, 1 H), 0.60-0.65 (m, 2 H), 0.33-0.37 (m, 2H). ЖХ-МС: 388 $(M+1)^+$.

Пример 506: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид



Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 504, стадия 8, за исключением того, что N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]метансульфонамид заменяли на указанное в заголовке соединение Примера 90, стадия 1. ^{1}H ЯМР (DMSO-*d6*, 400 МГц): δ 9.72 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.34-7.42 (m, 1 H), 7.24-7.10 (m, 2 H), 7.00-7.08(m, 2 H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Гц, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.71 (t, *J* = 7.2 Гц, 2 H), 2.65 (t, *J* = 7.2 Гц, 2 H), 1.88-1.96 (m, 2 H). ЖХ-МС: 447 $(M+1)^+$.

Пример 507: N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид



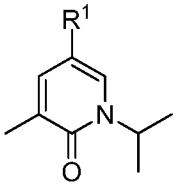
Указанное в заголовке соединение получали аналогичным способом, как в Примере 504, стадия 8, за исключением того, что N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]этансульфонамид заменяли на указанное в заголовке

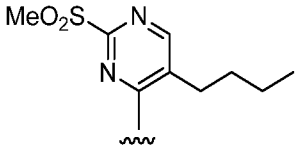
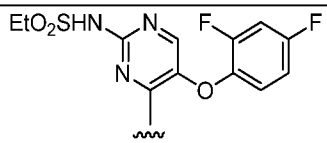
соединение Примера 90, стадия 1. ^{1}H ЯМР (CD_3Cl, 400 МГц): δ 7.30 (s, 1 H), 7.19 (d, *J* = 3.2 Гц, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Гц, 1 H), 6.89-6.96 (m, 2 H), 6.79-6.85 (m, 1 H); 6.77 (d, *J* = 8.8Гц, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.15 (q, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.96 (t, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.82 (t, *J* = 7.6 Гц, 2 H), 2.02-2.06 (m, 2 H), 1.41 (t, *J* = 7.6 Гц, 3 H). ЖХ-МС: 461 $(M+1)^+$.

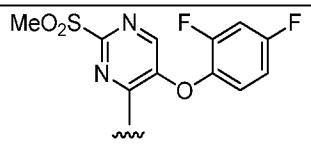
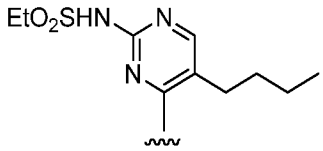
Примеры 508-511

Примеры 508-511, приведенные в Таблице 22, получали в три стадии. Используя условия, аналогичные описанным в WO2005/40151 (Получение 6), 5-бром-3-метилпиридин-2-ол N-алкилировали изопропилбромидом с получением 5-бром-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-она, который затем подвергали взаимодействию с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом, используя условия, аналогичные описанным в Примере 248, стадия 2, с получением пинаколинового эфира, 3-метил-1-пропан-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она. Этот пинаколиновый эфир затем заменяли на пинаколиновый эфир Примера, показанного в графе «Способ синтеза» в Таблице 22, и подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере, с получением указанных в заголовке соединений.

Таблица 22



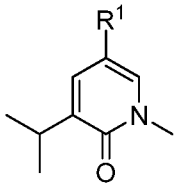
Пример No.	R^1	Наименование	MS (M+H)	Способ синтеза
508		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он	364	Пример 305
509		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	465	Пример 169

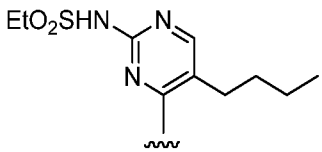
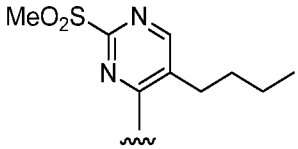
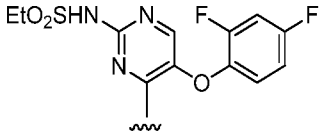
510		5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он	436	Пример 149, стадия 4
511		N-[5-бутил-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	393	Пример 310

Примеры 512-514

Примеры 512-514, приведенные в Таблице 23, получали в три стадии. Используя условия, аналогичные описанным Malhotra, et. al. в Organic Letters 2013, Vol. 15, No. 14, pp. 3698-3701 (подтверждающая информация, соединения 4c и 3a), 3,5-дибром-1-метилпиридин-2-он алкилировали в 3 позиции, используя изопропилмагний бромид, с получением 5-бром-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-она, который затем подвергали взаимодействию с 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксабороланом, применяя условия, аналогичные описанным в Примере 248, стадия 2, с получением пинаколинового эфира, 1-метил-3-пропан-2-ил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-она. Этот пинаколиновый эфир затем заменяли на пинаколиновый эфир Примера, показанного в графе Способ синтеза в Таблице 23, и подвергали взаимодействию аналогичным способом, как в Примере, с получением указанных в заголовке соединений.

Таблица 23



Пример No.	R^1	Наименование	MS (M+H)	Способ синтеза
512		N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	393	Пример 310
513		5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он	364	Пример 305
514		N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	465	Пример 169

II. Биологическая оценка

Пример 1: Анализ ингибирования действия фермента *in vitro*

Определение IC_{50} для производных гетероциклических ингибиторов BRD4 по настоящему изобретению выполняли следующим образом. His-меченый BRD4 клонировали, экспрессировали и очищали до однородности (P. Filipakopoulos et al. Nature 468, 1067-1073, 2010). Связывание и ингибирование BRD4 оценивали путем мониторинга взаимодействия биотинилированного H4-тетраацетил-пептида (AnaSpec, H4K5/8/12/16(Ac), биотин – меченый) с мишенью, применяя AlphaScreen технологию (Life Technologies). Анализ проводили в 384 луночных планшетах в DMSO. После 20-минутной инкубации при комнатной температуре BRD4(BD1) (2 нМ конечная) в планшетах со стрептавидином (Alpha streptavidin donor-well ProxiPlate) объединяли с пептидом (15 нМ конечная) в 50 мМ HEPES (pH 7.3), 10 мМ NaCl, 0.25 мМ TCEP, 0.1% (масса/объем) BSA и 0.005% (масса/объем) Brij-35, либо в присутствии DMSO (конечная 0.4% DMSO), либо серий разведения гранул соединения, и добавляли акцептор хелат никеля в виде гранул до конечной концентрации 5 мкг/мл. После двух часов уравновешивания планшеты считывали посредством устройства Envision, и IC_{50} рассчитывали, используя четыре точки

для построения нелинейной кривой. Химический Пример 1 (2-метил-4-фенилизохинолин-1-он) имел значение IC_{50} 2.782 мкМ в формате этого анализа.

Способность описанных в настоящем изобретении соединений ингибировать активность BRD4 оценивали количественно и определяли соответствующие значения IC_{50}. Значения IC_{50} различных соединений, описанных в данном документе, приведены в Таблице 24.

Пример 2: Клеточный анализ *in vitro*

Для оценки способности производных гетероциклических ингибиторов BRD4 по настоящему изобретению влиять на пролиферацию клеточных линий выполняли колориметрический анализ клеточной пролиферации (Cell-MTS анализ).

Принцип анализа

Cell-MTS анализ представляет собой 7-дневный на основе планшета колориметрический анализ, посредством которого определяется количество вновь образующегося NADH (никотинамидадениндинуклеотида) в присутствии или в отсутствии тестируемого соединения. Уровень NADH используется для количественного определения пролиферации злокачественных клеток.

Методика анализа

Клеточные линии верифицированных злокачественных опухолей с разнообразием возникающих мутаций получали от American Type Culture Collection (ATCC) и обычным путем пересевали в соответствии с протоколами ATCC. Для рутинного анализа эти клетки высевали при плотностях, которые позволяли получать ~ 90% конфлуентность после 7 дней культивирования. Raji, клетки лимфомы Беркитта человека, (cMYC) высевали в количестве 15,000 клеток на 96-луночный планшет. HL-60, клетки пролейкемии человека, (NRAS, p16, p53, c-Myc амплифицированные) высевали в количестве 5,000 клеток на 96-луночный планшет. NCI-H460, клетки немелкоклеточного рака легкого человека, (KRAS, PIK3CA, STLK11, p16) высевали в количестве 3,000 клеток на 96-луночный планшет. Через 24 часа после посева получали клетки по 11 пунктам разведения тестируемого соединения с конечными диапазонами концентраций от 100 мкМ до 2.0 нМ. Клетки инкубировали в присутствии соединения в течение 168 часов при 37°C и 5% CO_2. В конце этого периода инкубации удаляли 80 мкл среды и добавляли 20 мкл раствора CellTiter 96® AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). Клетки инкубировали до тех пор, пока оптическая плотность OD490 не составляла > 0.6. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного пакета IDBS XLfit и включали значения вычитаемого фона OD490 и корректировку в отношении контрольных DMSO. Значения IC_{50} ингибитора при

клеточной пролиферации загружали и архивировали, используя Chem Biography Platform.

В Таблице 24 представлены результаты аналитических экспериментов *in vitro* при ингибировании фермента и аналитических экспериментов *in vitro* на основе клеток, проведенных с соединениями, описанными в настоящем документе.

Таблица 24

Пример химического синтеза	**Наименование**	**BRD4 IC50 (мкМ)**	**Raji IC50 (мкМ)**	**HL-60 IC50 (мкМ)**	**H460 IC50 (мкМ)**
1	4-(3-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
2	2-метил-4-фенилизохинолин-1-он	B			
3	4-(2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	C			
4	4-(2-метоксифенил)-2-метилизохинолин-1-он	C			
5	4-(3-аминофенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
6	N-циклопропил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B			
7	2-метил-4-(3-пирролидин-1-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он	B	A	B	
8	N-[[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метил]метансульфонамид	B			
9	N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
10	N-этил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B			
11	4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	B	A	B	

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
12	4-[3-(диметилсульфамоиламино)фенил]-2-метил-1-оксоизохинолин	A	A	A	
13	N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	
14	2-метил-4-(3-морфолин-4-илсульфонилфенил)изохинолин-1-он	B			
15	N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	A	B	
16	2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B			
17	N-[2-метил-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	
18	N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензамид	B	B	B	
19	4-(3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
20	2-метил-4-(2-оксо-1,3-дигидроиндол-6-ил)изохинолин-1-он	C	A	A	
21	3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	B	B	
22	N-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	B	B	
23	4-(5-амино-2-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
24	4-(5-амино-2,4-дифторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
25	4-(3-амино-5-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
26	4-(3-амино-4-фторфенил)-2-метилизохинолин-1-он	B			
27	N-бензил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B			
28	N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]пропан-1-сульфонамид	A	B	B	
29	N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]бутан-1-сульфонамид	A	B	B	
30	N-[2-метокси-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	
31	трет-бутил-N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]карбамат	B	B	B	
32	2-метил-4-[3-(метиламино)фенил]изохинолин-1-он	B			
33	N-метил-N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	B	
34	N-[4-фтор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	
35	N-[2,4-дифтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	B	B	B	

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
36	N-[3-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	B	B	B	
37	N-[2-фтор-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	B	
38	N-[4-хлор-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	
39	N-[4-метил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	
40	N-[3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-(трифторметил)фенил]метансульфонамид	B	B	B	
41	N-[4-фтор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид	A	A	A	
42	N-[3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид	A	A	A	
43	N-[2,4-дифтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]метансульфонамид	A	A	A	
44	4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	B	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
45	N-[4-хлор-3-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	B
46	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	C
47	N-[3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	
48	3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	B	B	
49	N-этил-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	B	B	
50	N-[4-хлор-3-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	B	A	B
51	N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид	B	C	B	
52	N-[3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	B	B	B	
53	N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	B	C	C	
54	N-бензил-2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	C	C	B	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
55	3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	C			
56	2-метокси-5-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	C			
57	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,7-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
58	N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	
59	N-этил-3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	B	B	B	
60	N-бензил-5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид	B	A	B	C
61	3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)бензолсульфонамид	A	B	B	
62	N-[3-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	B	A	
63	4-(3-этилсульфонилфенил)-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	B	B	B	C
64	5-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-2-метоксибензолсульфонамид	B			
65	2-метил-4-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	B			
66	4-(фуран-2-ил)-2-метилизохинолин-1-он	C			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
67	2-метил-4-(1,3-оксазол-2-ил)изохинолин-1-он	C			
68	2-метил-4-(1H-пиразол-5-ил)изохинолин-1-он	C			
69	2-метил-4-(1-метилимидазол-2-ил)изохинолин-1-он	C			
70	2-метил-4-пиридин-2-илизохинолин-1-он	C			
71	2-метил-4-пиримидин-2-илизохинолин-1-он	C			
72	N-[3-[2-метил-6-(6-метилпиридин-3-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	B
73	N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	B			
74	N-[3-(2-метил-1-оксо-6-фенилизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	B	B	B	C
75	N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
76	N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A			
77	N-[3-(6-этил-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
78	N-[3-(2,6-диметил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
79	4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	C
80	4-(5-этилсульфонил-2-гидроксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A			
81	4-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	A
82	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	B
83	4-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	A
84	4-[5-этилсульфонил-2-(2-гидроксиэтокси)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	B	A	B
85	4-[2-(2-аминоэтокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	C	B	C
86	N-[2-фтор-4-метокси-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	B

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
87	N-[3-(2-метил-1-оксо-6-пиридин-2-илизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	B	B	A	C
88	4-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	C
89	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
90	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	
91	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
92	4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
93	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
94	N-[3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B	A	C	
95	N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B			
96	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B			
97	N-[3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
98	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	B	B	B	C
99	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
100	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
101	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
102	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
103	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	C
104	3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиразин-2-он	C			
105	3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиразин-2-он	C			
106	N-[5-(6-амино-4-метил-5-оксопиразин-2-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид	C			
107	3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиридин-2-он	C			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
108	3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он	C			
109	N-[5-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамид	B	C	C	C
110	N-[2-метокси-5-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	A	C	B	C
111	N-[5-[5-(этиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид	B			
112	N-[5-[5-(циклопропилметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид	B			
113	N-[5-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид	A	B	A	B
114	N-[5-[5-(диэтиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамид	B			
115	N-[3-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
116	3-амино-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	C	B	C
117	4-этокси-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	A	B	B	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
118	4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	A	A	A	C
119	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	B	B	B	C
120	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	B	C	B	C
121	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
122	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
123	N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	B	B	B	C
124	N-этил-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)бензолсульфонамид	B			
125	N-[3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид	B			
126	4-(3-этилсульфонилфенил)-2-метил-2,6-нафтиридин-1-он	C			
127	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
128	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(4-метилпиразол-1-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	C
129	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
130	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	B	A	C
131	7-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)имидазо[1,5-a]пиразин-8-он	C			
132	N-[2-метокси-5-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид	B	C	B	B
133	5-(3-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	C			
134	N-[3-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	B
135	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	B
136	6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,4-диметилпиридазин-3-он	B	C	B	C
137	6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметилпиридазин-3-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
138	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
139	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
140	N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
141	N-{4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-($^{2}H_3$)метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил}этансульфонамид	A			
142	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,6-нафтиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	B			
143	4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	B	C
144	5-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	C	B	C
145	4-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	B	A	C
146	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	B		C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
147	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B		C
148	4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	C		
149	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	B	C	C	C
150	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	B	B	C
151	4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
152	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
153	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	B	B	C
154	N-[5-(циклопропилметокси)-4-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
155	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
156	4-[5-(циклопропилметокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
157	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
158	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
159	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
160	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(7-фтор-2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
161	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид	A	A	A	C
162	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
163	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	B	C
164	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	B	C
165	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	B		C
166	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
167	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	B		C
168	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
169	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
170	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
171	4-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(1,1-диоксо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
172	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	B	B	C
173	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	B	B	C
174	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
175	2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он	A	A	A	C
176	2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]изохинолин-1-он	A	A	A	C
177	4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	A	B	A	C
178	2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
179	2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-он	A	A	A	C
180	4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
181	4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
182	4-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
183	4-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	C	B	C
184	4-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	A	B	A	B
185	4-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
186	6-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
187	7-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
188	4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A		
189	4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A		
190	2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]изохинолин-1-он	A	B	B	C
191	2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]изохинолин-1-он	A	A	A	C
192	4-[2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
193	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
194	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
195	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
196	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
197	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-он	A	B		C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
198	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
199	4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
200	4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	A	C
201	4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
202	4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A		C
203	4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиридин-4-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
204	4-(2-этокси-5-этилсульфонилтиофен-3-ил)-2-метилизохинолин-1-он	A	B	B	C
205	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилтиофен-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	B	C
206	4-[3-(циклопропилметокси)-6-этилсульфонилпиридин-2-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
207	4-[5-(циклопропилметокси)-2-этилсульфонилпиридин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
208	4-[5-(2-гидроксиэтилсульфонил)-2-метоксифенил]-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	B	A	C
209	N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
210	4-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1H-пиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A	A	A	C
211	4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)изохинолин-1-он	A			
212	2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-он	A			
213	N-[2-[2-метил-6-(1-метилпиразол-4-ил)-1-оксоизохинолин-4-ил]пиридин-4-ил]этансульфонамид	A	B	B	C
214	[4-(циклопропилметокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил] сульфамат	A	A	A	C
215	[4-(циклопропилметокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил] сульфамат	A	A	A	C
216	4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
217	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он	A	A	A	C
218	N-[4-(циклопропилметокси)-2-фтор-5-(2-метил-1-оксо-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A	B	A	C
219	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он	A	A	A	C
220	N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]циклопропанкарбоксамид	B	C	C	C
221	N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]пропанамид	C	C	C	C
222	N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]ацетамид	C	C	C	C
223	4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-1-он	A	B	A	C
224	8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A	A	A	C
225	8-(5-этилсульфонил-2-пропоксифенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
226	8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A	A	A	C
227	8-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A	B	A	C
228	6-метил-2-(1-метилпиразол-4-ил)-8-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)пиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A	B	A	C
229	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-метилметансульфонамид	A	A	A	C
230	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-(оксетан-3-ил)метансульфонамид	A	A	A	C
231	8-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	B			
232	8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	A			
233	8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
234	8-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5-он	B			
235	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-8-он	C	C	C	C
236	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксо-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-5-ил)фенил]этансульфонамид	A	C	B	C
237	7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он	A			
238	7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметил-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он	A	B	A	C
239	5-метил-7-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-4-он	A			
240	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
241	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,5-диметил-4-оксо-[1,3]оксазоло[4,5-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
242	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(циклопропилметил)-3-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
243	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(2-метилпропил)пиридин-2-он	B	C	B	C
244	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(2-метоксиэтил)-3-метилпиридин-2-он	B	C	B	C
245	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(оксетан-3-илметил)пиридин-2-он	B	C	C	C
246	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(1,3-оксазол-4-илметил)пиридин-2-он	B	C	C	C
247	N-[3-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
248	N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
249	N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
250	1-(циклопропилметил)-5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-3-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
251	1-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
252	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	C
253	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
254	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	C
255	N-[4-(циклопропилметокси)-3-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
256	N-[6-(2,4-дифторфенокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
257	N-[6-(циклопропилметокси)-5-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
258	6-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]фуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	B	A	B
259	4-[3-(циклопропилметокси)-6-метилсульфонилпиридин-2-ил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	B	A	C
260	2-хлор-4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	B
261	N-[6-(циклопропилметокси)-5-(2-фтор-6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
262	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A	A	A	C
263	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
264	N-[5-(циклопропилметокси)-4-(6-метил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
265	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
266	4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)фенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	A	A	A	C
267	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	A	B	A	C
268	4-[2-(циклопропилметокси)-5-(этилсульфониламино)пиридин-3-ил]-6-метил-7-оксотиено[2,3-c]пиридин-2-карбоксамид	A	B	A	C
269	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2,6-диметил-7-оксофуро[2,3-c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
270	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2,6-диметилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	B
271	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
272	3-хлор-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
273	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
274	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	A	B	B	C
275	3-хлор-5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
276	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метансульфонилметил)фенил]-3-($^2H_3$)метил-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-он	A	A		
277	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^2H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	A	A		
278	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^2H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]этан-1-сульфонамид	A	A		
279	N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
280	3-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
281	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксо-5-пирролидин-1-илпиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
282	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-пирролидин-1-илпиридин-2-он	B			
283	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	B	A	C
284	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он	A	B	B	C
285	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-он	B			
286	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	B		C
287	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
288	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он	A	B		
289	N-[3-[5-(дифторметокси)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
290	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
291	3-(дифторметокси)-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
292	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-он	A	B	A	C
293	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он	A	B	B	C
294	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксипиридин-2-он	A	C	B	C
295	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-феноксипиридин-2-он	A	B	B	B
296	N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A			
297	N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
298	N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
299	N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	B			
300	N-[5-этил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
301	2-метил-4-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)изохинолин-1-он				
302	5-(5-этил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он				
303	1,3-диметил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он				
304	4-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-2-метилизохинолин-1-он	A			
305	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
306	N-[4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
307	N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-этилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
308	N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
309	N-[5-бутил-4-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
310	N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
311	4-[5-(циклопропилметокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
312	5-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он	B	C	C	C
313	1-метил-5-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)пиридин-2-он	B	C	B	C
314	2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)изохинолин-1-он	A			
315	5-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A			
316	4-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	A			
317	5-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он	A			
318	4-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-он	A			
319	4-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
320	N-[6-(циклопропилметокси)-5-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)пиридин-3-ил]этансульфонамид	A	A	A	C
321	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
322	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилпиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
323	5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
324	1,3-диметил-5-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)пиридин-2-он	A	B	A	C
325	5-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	B	C
326	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он	A	B	B	C
327	5-[3-(2-циклопропилэтокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	B	C
328	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	A			
329	1,3-диметил-5-[3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]пиридин-2-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
330	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-2-илметокси)фенил]пиридин-2-он	A			
331	5-[3-[(2,6-диметилфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
332	5-[3-[(2-хлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
333	5-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
334	2-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил	A	B	A	C
335	5-[3-[(2,4-дифторфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
336	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он	A	B	A	C
337	5-[3-[(2,3-дихлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	B			
338	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-3-илметокси)фенил]пиридин-2-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
339	3-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрил	A			
340	5-(3-бут-2-иноксси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
341	1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-он	A	A	A	C
342	N-[3-(2,4-дифторфенокси)-5-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	B
343	4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	B			
344	2-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)изохинолин-1-он	A			
345	4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
346	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	B			
347	N-[2-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]этансульфонамид	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
348	4-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	B
349	6-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)фуро[2,3-c]пиридин-7-он	A	A	A	C
350	4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метилфуро[2,3-c]пиридин-7-он	A			
351	1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он				
352	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метилпиридин-2-он				
353	3-хлор-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он				
354	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2-он				
355	3-метокси-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-он				
356	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он				

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
357	N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
358	N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
359	N-[4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
360	N-[5-бутил-4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
361	N-[4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
362	N-[5-бутил-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			
363	N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамид	A			
364	4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
365	8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-4H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-3,5-дион	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
366	8-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-5-он	A			
367	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(7-метил-8-оксоимидазо[1,5-a]пиразин-5-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
368	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	A	A	B
369	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	B	A	C
370	7-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]имидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	B	B	C
371	5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	B	B	B	C
372	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	A	A	C
373	5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	B	A	C
374	5-(2-циклопентилокси-5-этилсульфонилфенил)-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
375	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A			
376	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-7-метилимидазо[1,5-a]пиразин-8-он	A	B	A	C
377	7-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он	A	A	A	C
378	7-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-5-метилфуро[3,2-c]пиридин-4-он	A	A	A	B
379	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
380	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метил-4-оксофуро[3,2-c]пиридин-7-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
381	4-(циклопропилметокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он	A	C	B	C
382	5-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
383	4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-он	A	B	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
384	4-[4-(циклопропилметокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	A	C
385	5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
386	4-(2,4-дифторфенокси)-5-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-1-(метилсульфонилметил)пиридин-2-он	A	B	B	C
387	4-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
388	5-(2-бут-2-иноксi-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
389	5-(2-бут-2-иноксi-5-этилсульфонилфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
390	5-(5-этилсульфонил-2-пент-2-иноксифенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A			
391	5-[2-(3-циклопропилпроп-2-инокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
392	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
393	4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-он	A			
394	5-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
395	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилметоксифенил]этансульфонамид	A			
396	5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
397	5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
398	5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
399	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
400	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
401	5-[2-(4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
402	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-5-метилсульфанил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
403	5-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
404	5-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	C	A	C
405	1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(3,3,3-трифторпропокси)фенил]пиридин-2-он	A			
406	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он	A			
407	5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-он	B			
408	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он	A			
409	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
410	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	A			
411	5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
412	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	A			
413	5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
414	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-он	A			
415	5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
416	5-[2-(циклопентиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
417	5-[2-(циклопентиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
418	3-хлор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	A	B	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
419	5-(2-циклопентилокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
420	1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]пиридин-2-он	A	B	A	C
421	3-фтор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	A			
422	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	B			
423	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	B			
424	N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилтиофен-2-ил]этансульфонамид	C			
425	1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]пиридин-2-он	A			
426	1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]пиридин-2-он	A	B	B	C
427	1,3-диметил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-он	A	A	A	C
428	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он	A	B	B	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
429	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
430	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид	A	A	A	C
431	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(цис-4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамид	A	B	A	C
432	N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2-метилфенил)тиофен-2-ил]этансульфонамид	C			
433	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид	A	A	A	C
434	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(цис-4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамид	A	B	B	C
435	N-[5-(2-этилфенил)-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)тиофен-2-ил]этансульфонамид	C			
436	1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]пиридин-2-он	A	B	A	C
437	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
438	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
439	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
440	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
441	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
442	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
443	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
444	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
445	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
446	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
447	N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	A	A	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
448	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
449	N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
450	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
451	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	ND	A	C
452	4-(циклопропилметиламино)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	B	ND	B	C
453	4-(циклопропилметиламино)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамид	C	C	C	C
454	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
455	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
456	5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-($^{2}H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он	A			
457	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-($^{2}H_3$)метил-4-метилпиридин-2-он	A	A		

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
458	5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1,4-диметилпиридин-2-он	A			
459	5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
460	5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A			
461	5-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-он	B			
462	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
463	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамид	A	A	A	C
464	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
465	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
466	5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	A	A	A	C
467	N-[3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	B	C	C	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
468	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	C	B	C
469	3-(диметиламино)-5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
470	5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	B
471	N-[3-(1-метил-6-оксо-5-фенилметоксипиридин-3-ил)фенил]метансульфонамид	C			
472	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамид	A	A	A	C
473	5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-он	A	B	A	C
474	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-он	A	A	A	C
475	5-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-он	B			
476	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C
477	5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-он	A	B	A	C

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
478	N-[6-[3-(метансульфонамидо)фенил]-4-метил-3-оксопиразин-2-ил]ацетамид	C			
479	N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид	C			
480	N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамид	B			
481	N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]пропанамид	C			
482	N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]ацетамид	C			
483	1-циклобутил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он	A			
484	N-[3-(1-циклобутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамид	A			
485	1-бензил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
486	1,3-диметил-5-(2-метил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)пиридин-2-он	B	C	B	C
487	4-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-метилизохинолин-1-он	A	A	A	C
488	2-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]изохинолин-1-он	A	A	A	C
489	1,3-диметил-5-(7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиридин-2-он	B			
490	N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]метансульфонамид	A			
491	N-[2-этил-8-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид	A			
492	N-[8-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-этил-3,4-дигидро-2H-хромен-6-ил]этансульфонамид	A			
493	4-(2-циклопропил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он	A			
494	4-(2-этил-5-метилсульфонил-2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)-2-метилизохинолин-1-он	A	B		

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
495	N-[7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2-пропил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид	A			
496	N-[2-циклопропил-7-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]этансульфонамид	A	A		
497	4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	B	C
498	5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A	C	B	C
499	4-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
500	5-[3-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			
501	4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A	B	B	C
502	5-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-1,3-диметилпиридин-2-он	A			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
503	4-[2-(метоксиметил)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил]-2-метилизохинолин-1-он	A			
504	4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он	A	A		
505	4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-1-он	A			
506	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]метансульфонамид	A			
507	N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридин-4-ил)фенил]этансульфонамид	A			
508	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он	A			
509	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A		
510	5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-он	B			

Пример химического синтеза	Наименование	BRD4 IC50 (мкМ)	Raji IC50 (мкМ)	HL-60 IC50 (мкМ)	H460 IC50 (мкМ)
511	N-[5-бутил-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A		
512	N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A	A		
513	5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-он	A			
514	N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамид	A			

Примечание: значения IC_{50} указаны в следующих диапазонах:

A: ≤ 0.5 мкМ

B: > от 0.5 мкМ до ≤ 5.0 мкМ

C: > 5.0 мкМ

Пример 3: Ксенографическое исследование *in vivo* - Противоопухолевая эффективность в ксенографических моделях NUT-карциномы (NMC)

В данном исследовании использовали ксенографические мышиные модели. Когорты попарно подобранных мышей с развившимися опухолями отбирали случайным образом для лечения тестируемым соединением или носителем, которые вводили посредством ежедневной внутрибрюшинной инъекции. Перед рандомизацией и после 4-х дней терапии мышей оценивали с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием радиофармпрепарата фтордеоксиглюкозы (^{18}F-фтордезоксиглюкоза (FDG)-PET визуализация). Также измеряли объем опухоли, как и численные показатели токсичности или потери веса. Опухоли извлекали и делали срезы и исследовали

иммуногистохимическими методами на онкобелок BRD4-NUT, распространение клеток, экспрессию кератина, ядерный Ki67 и TUNEL окрашивание (терминальное дезоксиуридиновое мечение концов). Попарно подобранные особи из обработанных и необработанных мышей подготавливали к операции и анализировали с использованием стандартных протоколов и коммерчески доступного программного обеспечения (то есть, ImageScopt; Aperio Technologies).

Пример 4: Ксенографическое исследование *in vivo* - Противоопухолевая эффективность в ксенографических моделях клеток рака молочной железы MCF-7

Nu/nu мышам подкожно имплантировали гранулы с замедленным высвобождением, содержащие 0.72 мг 17-β эстрадиола. Клетки MCF-7 выращивали в среде RPMI, содержащей 10% FBS, при 5% CO_2 и 37°C. Клетки осаждали и ресуспендировали в 50% RPMI (без сыворотки) и 50% Matrigel из расчета $1x10^7$ клеток/мл. Клетки MCF-7 вводили мышам подкожно (100 мкл/животное) в правый бок через 2-3 дня после имплантации гранул, и объем опухоли (длина x ширина 2/2) контролировали два раза в неделю. Когда опухоли достигали среднего объема ~ 200 $мм^3$, животных отбирали случайным образом и начинали лечение. Животных обрабатывали тестируемым соединением или носителем ежедневно в течение 4 недель. Объем опухоли и массу тела контролировали раз в две недели на протяжении всего исследования. По окончании периода лечения образцы плазмы и опухоли отбирали для фармакокинетических и фармакодинамических анализов соответственно.

Пример 5: Ксенографическое исследование *in vivo* - Противоопухолевая эффективность в ксенографической модели клеток Raji лимфомы Беркитта человека.

Методика: самкам мышей SCID (с тяжёлой комбинированной иммунной недостаточностью) CB17 (в возрасте 6-8 недель, Charles River Laboratories) прививали подкожно в область правого бока клетки Raji (3.5×10^6 клеток/мышь), и опухоли позволяли расти приблизительно до 150 $мм^3$. Мышей затем отбирали случайным образом в когорты (N = 8) для терапии и перорально вводили один раз в сутки контрольный носитель или исследуемое соединение в течение 21 дня. Исследуемое соединение вводили в виде суспензии в 1% Tween 80, 40% PEG400 и либо: 59% 0.5% HPMC, либо 9% DMSO + 50% 0.5% HPMC. Длину и ширину опухоли измеряли в миллиметрах три раза в неделю. Объемы опухолей рассчитывали по формуле V = L x W x W/2. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали по формуле:

TGI = 100 - (средний объем опухоли терапевтической группы / средний объем опухоли контрольной группы, получавшей носитель) x 100

Измерения TGI проводили до тех пор, пока объем опухоли в контрольной группе не достигал 3,000 мм^3. Статистический анализ выполняли с использованием двухстороннего парного критерия Стьюдента. Значения P <0.05 рассматривали как статистически значимые.

Предварительные результаты: из Таблицы 1 были выбраны семь соединений и введены в диапазоне доз от 5 мг/кг до 50 мг/кг. TGI определяли в пределах от 42% до 80%. Результаты являются предварительными и не отражают оптимизированных схем приема лекарственного средства.

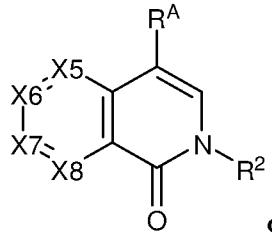
III. Получение фармацевтических лекарственных форм

Пример 1: Таблетка для перорального введения

Таблетку получают путем смешивания 48% по массе соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, 45% по массе микрокристаллической целлюлозы, 5% по массе низкозамещенной гидроксипропилцеллюлозы и 2% по массе стеарата магния. Таблетки получают путем прямого прессования. Общая масса прессованных таблеток поддерживается на уровне 250-500 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула (I)

где

R^2 выбран из CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X5 представляет собой C-R^5 или N;

X6 представляет собой C-R^6 или N;

X7 представляет собой C-R^7 или N;

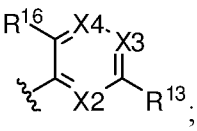
X8 представляет собой C-R^8 или N; где не более двух из X5, X6, X7 или X8 могут быть N;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^7 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^8 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, $-CH_2-$ или $–CH(C_1-C_4$ алкил)-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

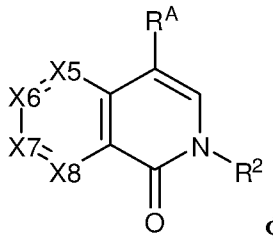
X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, алкил, -CN или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген, -N(H)COX или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, имеющее структуру Формулы (Ib),



Формула (Ib)

где

R^2 выбран из CH_3;

X5 представляет собой C-H;

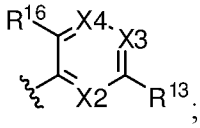
X6 представляет собой C-R^6;

X7 представляет собой C-R^7;

X8 представляет собой C-H;

R^6 представляет собой водород или галоген;

R^7 представляет собой водород или галоген;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой C-H;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или $-CH_2-$;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкокси;

X4 представляет собой $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород или галоген;

R^{16} представляет собой –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R^6 представляет собой галоген, и R^7 представляет собой водород.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой галоген.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой водород.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где Y представляет собой $–CH_2-$.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$ или $-N(R^{22})SO_2R^{21}$.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где Y представляет собой связь.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$ или $-N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где R^{21} представляет собой гетероциклил или гетероциклилалкил.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где R^{22} представляет собой водород или метил.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, где, по меньшей мере, один R^{22} представляет собой алкил, циклоалкил или аралкил.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 10, где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 15, где указанный алкил представляет собой C_1-C_4 алкил.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где R^{14} представляет собой водород, и R^{15} представляет собой водород.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где W представляет собой связь или –NH-.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где W представляет собой –O-.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X представляет собой алкил.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где X представляет собой алкил.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X представляет собой циклоалкилалкил.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где X представляет собой циклоалкилалкил.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 18, где X представляет собой арил.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 19, где X представляет собой арил.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 16, где C_1-C_4 алкил представляет собой C_1 алкил.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где Y представляет собой связь, Z представляет собой $-SO_2R^{21}$, W представляет собой –O-, и X представляет собой арил или циклоалкилалкил.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:
N-[4-метил-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]метансульфонамида;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил]этансульфонамида;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-она;

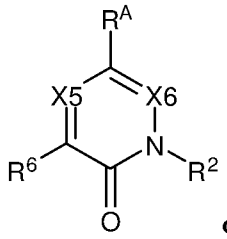
2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]изохинолин-1-она;
4-(2-этокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она;
2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропоксифенил)изохинолин-1-она;
2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-3-илокси)фенил]изохинолин-1-она;
4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(транс-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(цис-4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она;
4-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она;
6-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
7-фтор-4-[2-(транс-4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-6-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
4-[5-этилсульфонил-2-(транс-4-гидроксициклогексил)оксифенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]изохинолин-1-она;
2-метил-4-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]изохинолин-1-она;
4-[2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-7-фтор-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метил-6-(трифторметил)изохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-она;

[4-(циклопропилметокси)-3-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)фенил] сульфамата;
N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]-циклопропанкарбоксамида;
N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]пропанамида;
N-[2-(2-метил-1-оксоизохинолин-4-ил)-4-метилсульфонилфенил]ацетамида;
2-метил-4-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)изохинолин-1-она;
4-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она;
4-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;
4-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-6-метокси-2-метилизохинолин-1-она;
4-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-2-метилизохинолин-1-она; и
2-метил-4-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]изохинолин-1-она.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

31. Соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,



Формула (II)

где

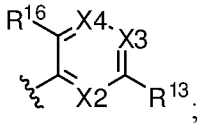
R^2 представляет собой алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклилалкил, аралкил или гетероарилалкил;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси, -S-алкил, циклоалкилалкокси, гетероциклил, аралкокси, гетероарилокси, арилокси, алкинилокси или –N(H)COалкил;

R^A представляет собой  ;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи, -CH_2- или –CH(C_1-C_4алкил)-;

Z выбран из -SO_2R^{21}, -$N(R^{22})SO_2R^{21}$, -$SO_2N(R^{22})_2$, –$N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, -$CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})CO_2R^{21}$, -$N(R^{22})CON(R^{22})_2$, -$N(R^{22})COR^{21}$, -COR^{21}, -$OC(O)N(R^{22})_2$, -$OSO_2N(R^{22})_2$ или -$N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или C-R^{14}, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или C-R^{15}, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, алкокси, арилокси, аралкилокси, циклоалкилалкилокси, гетероциклилокси, гетероарилалкилокси или алкинилокси;

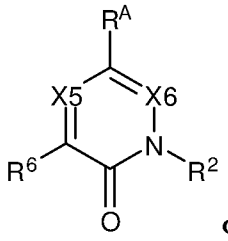
R^{16} представляет собой водород, галоген, -N(H)COX или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, алкинила, циклоалкилалкинила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

при условии, что когда X6 представляет собой N, тогда R^5 и R^6 не являются водородом.

32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль, представленное Формулой (IIa),



Формула (IIa)

где

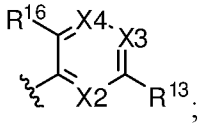
R^2 представляет собой CH_3, CH_2CH_3, CH_2CF_3, CH_2F, CHF_2, CF_3, CH_2D, CHD_2 или CD_3;

X6 представляет собой C-H или N;

X5 представляет собой C-R^5 или N; при условии, что если X6 представляет собой N, тогда X5 представляет собой C-R^5, и если X5 представляет собой N, тогда X6 представляет собой CH;

R^5 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, -OR^{61}, -NHR^{61}, -$N(R^{61})_2$, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил, где каждый R^{61} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

R^6 представляет собой водород, галоген, -OH, -CN, алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, амино, алкиламино, диалкиламино, циклоалкилалкиламино, алкокси или циклоалкилалкокси;

R^A представляет собой 

;

X2 представляет собой N или C-R^{12}, где R^{12} представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси;

R^{13} представляет собой –Y-Z;

Y выбран из связи или -CH_2-;

Z выбран из $-SO_2R^{21}$, $-N(R^{22})SO_2R^{21}$, $-SO_2N(R^{22})_2$, $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$, $-CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})CO_2R^{21}$, $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$, $-N(R^{22})COR^{21}$, $-OC(O)N(R^{22})_2$, $-OSO_2N(R^{22})_2$ или $-N(R^{22})SO_3R^{21}$;

X3 представляет собой N или $C-R^{14}$, где R^{14} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил, циклоалкил или алкокси;

X4 представляет собой N или $C-R^{15}$, где R^{15} представляет собой водород, галоген, -CN, алкил или алкокси;

R^{16} представляет собой водород, галоген или –W-X, где W представляет собой связь, –O-, -S- или –NH-, и X выбран из алкила, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила;

каждый R^{21} независимо выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и

каждый R^{22} независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила или гетероарилалкила; и,

при условии, что когда X6 представляет собой N, тогда R^5 и R^6 не являются водородом.

33. Соединение по п. 31 или 32, где R^2 представляет собой CH_3.

34. Соединение по любому из п.п. 31-33, где X6 представляет собой C-H.

35. Соединение по любому из п.п. 31-33, где X6 представляет собой N.

36. Соединение по любому из п.п. 31-35, где X5 представляет собой $C-R^5$.

37. Соединение по любому из п.п. 31-35, где X5 представляет собой N.

38. Соединение по любому из п.п. 31-36, где R^5 представляет собой водород, галоген или алкил.

39. Соединение по любому из п.п. 31-38, где R^6 представляет собой водород, галоген, алкил или алкокси.

40. Соединение по любому из п.п. 31-39, где Y представляет собой связь.

41. Соединение по любому из п.п. 31-39, где Y представляет собой $–CH_2-$.

42. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-SO_2R^{21}$.

43. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-N(R^{22})SO_2R^{21}$.

44. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-SO_2N(R^{22})_2$.

45. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $–N(R^{22})SO_2N(R^{22})_2$.

46. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-CON(R^{22})_2$.

47. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-N(R^{22})CO_2R^{21}$.

48. Соединение по любому из п.п. 31-41, где Z представляет собой $-N(R^{22})CON(R^{22})_2$.

49. Соединение по любому из п.п. 31-48, где R^{21} представляет собой алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил.

50. Соединение по любому из п.п. 31-49, где R^{21} представляет собой алкил.

51. Соединение по любому из п.п. 31-50, где R^{14} представляет собой водород, галоген или алкил.

52. Соединение по любому из п.п. 31-51, где X4 представляет собой $C-R^{15}$.

53. Соединение по любому из п.п. 31-50, или 52, где X3 представляет собой N.

54. Соединение по любому из п.п. 31-53, где X2 представляет собой N.

55. Соединение по любому из п.п. 31-50, где X2 и X3 представляют собой N, и X4 представляет собой C-H.

56. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой –O-.

57. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой –NH-.

58. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой связь.

60. Соединение по любому из п.п. 31-58, где X представляет собой арил.

61. Соединение по любому из п.п. 31-58, где X представляет собой циклоалкилалкил.

62. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой –O-, и X представляет собой алкил.

63. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой –O-, и X представляет собой арил.

64. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой –O-, и X представляет собой циклоалкилалкил.

65. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой связь, и X представляет собой алкил.

66. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой связь, и X представляет собой арил.

67. Соединение по любому из п.п. 31-55, где W представляет собой связь, и X представляет собой циклоалкилалкил.

68. Соединение по любому из п.п. 31-67, где R^6 представляет собой CD_3.

69. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:
N-[3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,4,5-триметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиразин-2-она;
3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиразин-2-она;
N-[5-(6-амино-4-метил-5-оксопиразин-2-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамида;
3-амино-1-метил-5-(3-метилсульфонилфенил)пиридин-2-она;
3-амино-5-(3-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-она;
N-[5-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-2-метоксифенил]метансульфонамида;
N-[2-метокси-5-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамида;
N-[5-[5-(этиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамида;
N-[5-[5-(циклопропилметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамида;
N-[5-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамида;
N-[5-[5-(диэтиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-2-метоксифенил]метансульфонамида;
N-[3-(5-амино-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида;
3-амино-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
4-этокси-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамида;
4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
N-[3-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида;
6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,4-диметилпиридазин-3-она;
6-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2,5-диметилпиридазин-3-она;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамида;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(4-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;

N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида;

N-{4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-($^{2}H_{3}$)метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил}этансульфонамида;

5-[5-(циклопропилметокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;

5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-(метилсульфонилметил)пиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;

N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;

N-[5-(циклопропилметокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]-N-этилметансульфонамида;

N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;

N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;

N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;

N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;

[4-(циклопропилметокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил] сульфамата;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-метилметансульфонамида;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]-N-(оксетан-3-ил)метансульфонамида;

5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(циклопропилметил)-3-

метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(2-метилпропил)пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-(2-метоксиэтил)-3-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(оксетан-3-илметил)пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метил-1-(1,3-оксазол-4-илметил)пиридин-2-она;
N-[3-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида;
N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;
N-[4-[1-(циклопропилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
1-(циклопропилметил)-5-[4-(2,4-дифторфенокси)-1-(метилсульфонилметил)-6-оксопиридин-3-ил]-3-метилпиридин-2-она;
1-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-фтор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
3-хлор-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-она;
3-хлор-5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метансульфонилметил)фенил]-3-($^{2}H_3$)метил-1-метил-1,2-дигидропиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^{2}H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-($^{2}H_3$)метил-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]фенил]этан-1-сульфонамида;
N-[3-(5-циклопропил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамида;
3-циклопропил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-6-оксо-5-пирролидин-1-илпиридин-3-

ил)фенил]метансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-пирролидин-1-илпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-этинил-1-метилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-этинил-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-(дифторметокси)-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-она;
N-[3-[5-(дифторметокси)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]этансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-6-оксо-5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил]фенил]этансульфонамида;
3-(дифторметокси)-5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(этилсульфонилметил)фенил]-1-метил-3-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-метилпиразол-4-ил)оксипиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-(1-пропан-2-илпиразол-4-ил)оксипиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метил-3-феноксипиридин-2-она;
N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;
N-[4-(1-бутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;
N-[4-[1-(циклобутилметил)-5-метил-6-оксопиридин-3-ил]-5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
5-(5-этил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-она;

5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1,3-диметилпиридин-2-она;

N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-этилпиримидин-2-ил]этансульфонамида;

N-[4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамида;

N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;

5-(2-этил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-она;

1-метил-5-(5-метилсульфонил-2-пропилфенил)пиридин-2-она;

5-[2-(2-циклопропилэтил)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;

5-(2-бутил-5-метилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-она;

5-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)пиридин-2-она;

5-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-она;

5-[3-(2-циклопропилэтокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]пиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-2-илметокси)фенил]пиридин-2-она;

5-[3-[(2,6-диметилфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

5-[3-[(2-хлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

5-[3-[[2-(дифторметокси)фенил]метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

2-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрила;

5-[3-[(2,4-дифторфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-она;

5-[3-[(2,3-дихлорфенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(пиридин-3-илметокси)фенил]пиридин-2-она;

3-[[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-метилсульфонилфенокси]метил]бензонитрила;

5-(3-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-она;

1,3-диметил-5-[3-метилсульфонил-5-(1-фенилэтокси)фенил]пиридин-2-она;

N-[3-(2,4-дифторфенокси)-5-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;

4-[3-[(4-метоксифенил)метокси]-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;

2-метил-4-(3-метилсульфонил-5-фенилметоксифенил)изохинолин-1-она;

4-[3-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-2-метилизохинолин-1-она;

N-[4-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-

ил]этансульфонамида;
N-[2-(2,4-дифторфенокси)-6-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]этансульфонамида;
1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-она;
5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метилпиридин-2-она;
3-хлор-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-она;
5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-хлор-1-метилпиридин-2-она;
3-метокси-1-метил-5-(2-метилсульфонил-5-пропилпиримидин-4-ил)пиридин-2-она;
5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
N-[4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[5-бутил-4-(5-хлор-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)-5-пропилпиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[5-бутил-4-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[5-бутил-4-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]метансульфонамида;
5-(2-бут-2-инокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-(2-бут-2-инокси-5-этилсульфонилфенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-(5-этилсульфонил-2-пент-2-иноксифенил)-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(3-циклопропилпроп-2-инокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(трифторметил)пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-пропан-2-илсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-5-фенилметоксифенил]этансульфонамида;
5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторанилино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(4-гидроксициклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1-метил-5-метилсульфанил-6-оксопиридин-3-

ил)фенил]этансульфонамида;
5-[2-(4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(4-аминоциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(3,3,3-трифторпропокси)фенил]пиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-она;
5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1-(2-гидроксиэтил)-3-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-метил-3-(метиламино)пиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамида;
5-[5-(этилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[1-метил-5-(метиламино)-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамида;
5-[2-[(4,4-дифторциклогексил)амино]-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-метокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(4,4-дифторциклогексил)окси-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопентиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопентиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
3-хлор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-она;
5-(2-циклопентилокси-5-метилсульфонилфенил)-1,3-диметилпиридин-2-она;
1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-илокси)фенил]пиридин-2-она;
3-фтор-1-метил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-она;
1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-иламино)фенил]пиридин-2-она;
1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксолан-3-илокси)фенил]пиридин-2-она;
1,3-диметил-5-[5-(метилсульфонилметил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]пиридин-2-она;

5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-этил-3-метилпиридин-2-она;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-гидроксициклогексил)оксифенил]этансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(4-гидроксициклогексил)оксифенил]метансульфонамида;
1,3-диметил-5-[5-метилсульфонил-2-(оксан-4-иламино)фенил]пиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-3-фтор-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-она;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]метансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-она;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-4-илокси)фенил]этансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-метокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксолан-3-илокси)фенил]этансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(оксан-3-илокси)фенил]этансульфонамида;
N-[4-(4,4-дифторциклогексил)окси-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
4-(циклопропилметиламино)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамида;

4-(циклопропилметиламино)-3-(1-метил-6-оксопиридин-3-ил)бензолсульфонамида;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,4-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-($^2H_3$)метил-4-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1-($^2H_3$)метил-4-метилпиридин-2-она;
5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1,4-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклобутилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-(5-этилсульфонил-2-метоксифенил)-3-гидрокси-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-[5-(диметиламино)-1-метил-6-оксопиридин-3-ил]фенил]этансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-этилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-она;
N-[3-(5-гидрокси-1-метил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-метилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
3-(диметиламино)-5-(2-этокси-5-этилсульфонилфенил)-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(2,4-дифторфенокси)-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-она;
N-[3-(1-метил-6-оксо-5-фенилметоксипиридин-3-ил)фенил]метансульфонамида;
N-[4-(2,4-дифторфенокси)-3-(1,5-диметил-6-оксопиридин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
5-[2-(циклопропилметиламино)-5-этилсульфонилфенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-(диметиламино)-1-метилпиридин-2-она;
5-[4-фтор-2-метокси-5-(метилсульфонилметил)фенил]-1-метилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,3-диметилпиридин-2-она;
5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-1,4-диметилпиридин-2-она;
N-[6-[3-(метансульфонамидо)фенил]-4-метил-3-оксопиразин-2-ил]ацетамида;
N-[3-(1,4-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
N-[3-(1,5-диметил-6-оксопиридазин-3-ил)фенил]этансульфонамида;
N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]пропанамида;
N-[5-[3-(метансульфонамидо)фенил]-1-метил-2-оксопиридин-3-ил]ацетамида;
1-циклобутил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-она;

N-[3-(1-циклобутил-5-метил-6-оксопиридин-3-ил)-4-(2,4-дифторфенокси)фенил]метансульфонамида;
1-бензил-5-[2-(циклопропилметокси)-5-метилсульфонилфенил]-3-метилпиридин-2-она;
5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-она;
N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-3-метил-1-пропан-2-илпиридин-2-она;
N-[5-бутил-4-(5-метил-6-оксо-1-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
N-[5-бутил-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида;
5-(5-бутил-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил)-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-она;
N-[5-(2,4-дифторфенокси)-4-(1-метил-6-оксо-5-пропан-2-илпиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]этансульфонамида; или
5-[5-(2,4-дифторфенокси)-2-метилсульфонилпиримидин-4-ил]-1-метил-3-пропан-2-илпиридин-2-она.

70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формула (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

71. Способ регуляции транскрипции генов в клетке, включающий подвергание бромодомен-содержащего белка действию соединения Формулы (II).

72. Способ ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, включающий подвергание бромодомена действию соединения Формулы (II).

73. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

74. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

75. Способ регуляции транскрипции генов в клетке, включающий подвергание бромодомен-содержащего белка действию соединения по п. 69.

76. Способ ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, включающий подвергание бромодомена действию соединения по п. 69.

77. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения по п. 69 или его фармацевтически приемлемой соли.

78. Способ регуляции транскрипции генов в клетке, включающий подвергание бромодомен-содержащего белка действию соединения Формулы (I).

79. Способ ингибирования бромодомен-опосредованного распознавания ацетиллизиновой области белка, включающий подвергание бромодомена действию соединения Формулы (I).

80. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.