(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201892449 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.05.31

(22) Дата подачи заявки
2017.04.27

(51) Int. Cl. ***C07D 519/00*** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **2016-091717**
(32) **2016.04.28**
(33) **JP**
(86) **PCT/JP2017/016717**
(87) **WO 2017/188374 2017.11.02**

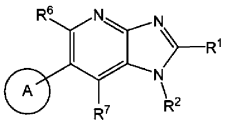
(71) Заявитель:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Кавакита Йоуити, Кодзима Такуто, Нии Нориюки, Ито Еситеру, Сакаути Нобуки, Банно Хироси (JP), Лю Синь (CN), Оно Кодзи, Имамура Кейсуке, Имамура Синити (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложено соединение, представленное следующей формулой, или его соль:

Химическая формула



(I)

где каждый символ такой, как определен в описании изобретения.

201892449 A1

201892449 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-551818EA/20

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к новым соединениям, обладающим ингибирующим действием против cdc2-подобной киназы (cdc2-подобной киназы; далее иногда обозначенной CLK), или их соли. Данное изобретение также относится к лекарственному средству, которое содержит соединение или его соль, и которое применяют для профилактики или лечения CLK-связанного заболевания, такого как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Аномальный контроль альтернативного сплайсингового механизма описан для различных заболеваний, таких как нейродегенеративное заболевание, амиотрофический латеральный склероз и рак. В частности, при раке было показано, что рак-специфические сплайсинговые варианты, образованные аномальным альтернативным сплайсингом, играют важную роль в выживании и инвазии рака. В последние годы было показано, что составляющие сплайсосому факторы, такие как SF3B1, SRSF2 и U2AF1, мутируют с высокой частотой при остеомиелодиспластическом синдроме. Эти открытия показывают, что контроль альтернативного сплайсингового механизма играет важную роль при раке.

Семейство киназ CLK является типом биспецифической протеникиназы, которая сохраняет активность серин/треонинкиназы и активность тирозинкиназы, и включает четыре типа киназ: CLK1-CLK4. CLK фосфорилирует SR белки, такие как SRSF1, для контроля локализации белков так, чтобы контролировать механизм регулирования сплайсинга SR белками. Было показано, что через регулирование альтернативного сплайсинга ингибированием активности CLK киназы, сигналы, необходимые для выживания рака, могут быть затруднены, что дает ингибирование роста раковых клеток. Кроме того было показано, что CLK2 действует как онкоген при раке молочной железы. Поэтому ингибирование киназной активности CLK может быть многообещающим лечением рака.

В патентной литературе 1 и 2 описано конденсированное

гетероциклическое соединение в качестве соединения, обладающего ингибирующим действием на тирозинкиназу. В патентной литературе 3 и 4 описано конденсированное гетероциклическое соединение, обладающее другой фармакологической активностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА 1: WO 00/71129

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА 2: WO 2004/009784

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА 3: WO 2014/143610

ПАТЕНТНАЯ ЛИТЕРАТУРА 4: WO 2012/003576

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

ТЕХНИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

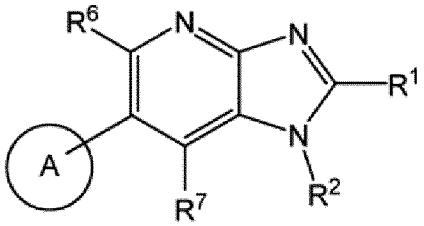
Объектом данного изобретения является получение соединения, которое обладает превосходным ингибирующим CLK действием и удовлетворяет понятию фармацевтического продукта.

РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Авторы данного изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой, или его соль обладает превосходным ингибирующим CLK действием и применяется для профилактики и лечения рака или подобных. На основе этого открытия авторы данного изобретения провели интенсивные исследования, что привело к завершению данного изобретения. То есть, данное изобретение заключено в следующем.

[1] Соединение, представленное формулой (I), или его соль (иногда обозначенное как "соединение (I)"):

[Химическая формула 1]



(I)

[где

R^1 является заместителем или атомом водорода;

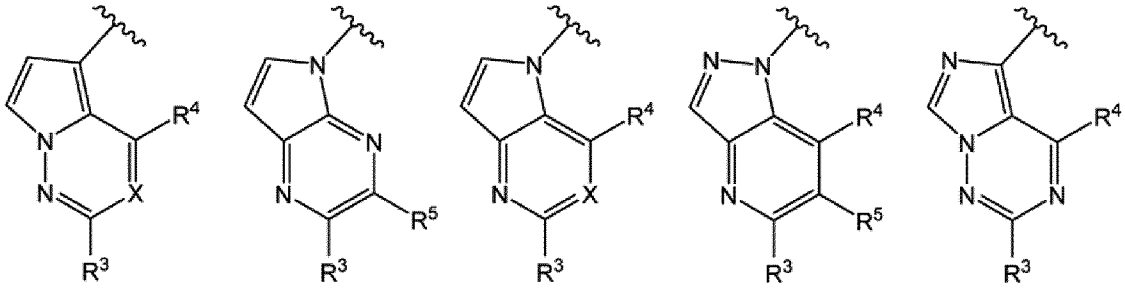
R^2 является необязательно замещенной углеводородной группой или необязательно замещенной гетероциклической группой;

R^6 и R^7 каждый независимо является атомом водорода, атомом

галогена или необязательно замещенной углеводородной группой; и

кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклическим кольцом, выбранным из следующих формул (1), (2), (3), (4) и (5):

[Химическая формула 2]



(1), (2), (3), (4), (5);

где каждый X независимо является N или $C(R^5)$; и

R^3, R^4 и R^5 каждый независимо является атомом водорода или заместителем.

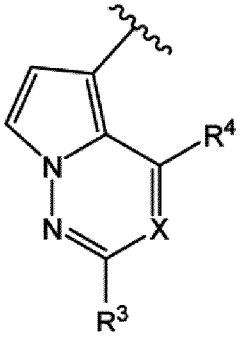
[2] Соединение или соль по [1], где

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических групп, необязательно имеющих 1-3 необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп; или

(II) необязательно галогенированной C_{7-16} аралкильной группой.

[3] Соединение или соль по [1], где кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклическим кольцом, представленным следующей формулой (1).



(1)

[4] Соединение или соль по [1], где R^3 является атомом

водорода;

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой; и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой, или

(b) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 гидроксигруппы.

[5] Соединение или соль по [1], где R^1 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) гидроксигруппы,

(c) цианогруппы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы, и

(e) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, имеющей 1-3 атома галогена;

(II) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

(b) атома галогена, и

(c) гидроксигруппы;

(III) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные групп;

(IV) C_{1-6} алкоксигруппой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) гидроксигруппы,

(b) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, и

(c) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы;

(V) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группой; или

(VI) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) (i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы;

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти-четырнадцати-членные ароматические гетероциклические группы, необязательно имеющие 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-7 заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(e) C_{1-6} алкильной группы-C_{3-10} циклоалкильной группы,

(f) C_{1-6} алкильной группы-трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, и

(g) оксогруппы; или

(II) C_{7-16} аралкильной группой, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксильной группы,

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(c) атома галогена,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксильной группы

(e) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы,

(f) цианогруппы,

(g) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной заместителем, выбранным из

(i) C_{1-6} алкильной группы, и

(ii) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(h) нитрогруппы, и

(i) карбоксигруппы;

каждый из R^6 и R^7 является атомом водорода;

кольцо A является бициклическим ароматическим кольцом, выбранным из формул (1), (2), (3) и (4);

каждый X независимо является $C(R^5)$ или N;

R^3 является атомом водорода;

R^4 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой, или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой; и

R^5 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы,

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкил-карбонилоксигруппы,

(V) C_{1-6} алкоксигруппой,

(VI) C_{2-6} алкенильной группой, необязательно имеющей 1-3 C_{1-6} алкоксигрупп,

(VII) C_{2-6} алкинильной группой,

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой,

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы, необязательно имеющих 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы,

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой,

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппы,

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы, и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом.

[6] 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

[7] 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

[8] 1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

[9] 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

[10] Лекарственное средство, включающее соединение или соль

по [1].

[11] Лекарственное средство по [10], которое является ингибитором CLK.

[12] Лекарственное средство по [10], которое является профилактическим или терапевтическим агентом для рака.

[13] Способ ингибирования CLK у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по [1].

[14] Способ профилактики или лечения рака у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по [1].

[15] Соединение или соль по [1] для применения в профилактике и лечении рака.

[16] Применение соединения или соли по [1] для производства профилактического или терапевтического агента для рака.

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение (I) обладает превосходным ингибирующим CLK действием и применяется для профилактики и лечения рака и подобных.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ

Здесь более подробно описаны соединения в соответствии с данным изобретением, способы их получения и их применение.

Определение каждого заместителя, применяемого в описании, подробно описано ниже. Если не указано иначе, каждый заместитель имеет следующее определение.

В данном описании, примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и йод.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкильной группы"включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы" включают C_{1-6} алкильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают метил, хлорметил,

дифторметил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В данном описании, примеры "C_{2-6} алкенильной группы" включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В данном описании, примеры "C_{2-6} алкинильной группы" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В данном описании, примеры "C_{3-10} циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы" включают C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В данном описании, примеры "C_{3-10} циклоалкенильной группы" включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

В данном описании, примеры "C_{6-14} арильной группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В данном описании, примеры "C_{7-16} аралкильной группы" включают бензил, фенэтил, нафтилметил и фенилпропил.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкоксигруппы" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси,

втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы" включают C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В данном описании, примеры "C_{3-10} циклоалкилоксигруппы" включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкилтиогруппы" включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилтиогруппы" включают C_{1-6} алкилтиогруппу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкилкарбонильной группы" включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилкарбонильной группы" включают C_{1-6} алкилкарбонильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкоксикарбонильной группы" включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

В данном описании, примеры "C_{6-14} арилкарбонильной группы"

включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В данном описании, примеры "C_{7-16} аралкилкарбонильной группы" включают фенилацетил и фенилпропионил.

В данном описании, примеры "5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы" включают никотиноил, изоникотиноил, таноил и фуроил.

В данном описании, примеры "3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы" включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

В данном описании, примеры "моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы" включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В данном описании, примеры "моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы" включают бензилкарбамоил и фенэтилкарбамоил.

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В данном описании, примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонильной группы" включают C_{1-6} алкилсульфонильную группу, необязательно имеющую 1-7, предпочтительно, 1-5, атомов галогена. Конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В данном описании, примеры "C_{6-14} арилсульфонильной группы" включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

В данном описании, примеры "заместителя" включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородной группой, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфамоильную группу, необязательно

замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В данном описании, примеры "углеводородной группы" (включая "углеводородную группу" "необязательно замещенной углеводородной группы") включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, C_{2-6} алкинильную группу, C_{3-10} циклоалкильную группу, C_{3-10} циклоалкенильную группу, C_{6-14} арильную группу и C_{7-16} аралкильную группу.

В данном описании, примеры " необязательно замещенной углеводородной группы " включают углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранные из следующей группы заместителей А.

[Группа заместителей А]

(1) атом галогена,

(2) нитрогруппа,

(3) цианогруппа,

(4) оксогруппа,

(5) гидроксигруппа,

(6) необязательно галогенированная C_{1-6} алкоксигруппа,

(7) C_{6-14} арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),

(8) C_{7-16} аралкилоксигруппа (например, бензилокси),

(9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),

(10) 3-14-членная не ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),

(11) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),

(12) C_{6-14} арилкарбонилоксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),

(13) C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппа (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси, бутоксикарбонилокси),

(14) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппа (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси, диэтилкарбамоилокси),

(15) C_{6-14} арилкарбамоилоксигруппа (например, фенилкарбамоилокси, нафтилкарбамоилокси),

(16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилоксигруппа (например, никотиноилокси),

(17) 3-14-членная не ароматическая гетероциклилкарбонилоксигруппа (например, морфолинилкарбонилокси, пиперидинилкарбонилокси),

(18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппа (например, метилсульфонилокси, трифторметилсульфонилокси),

(19) C_{6-14} арилсульфонилоксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильная группа (например, фенилсульфонилокси, толуолсульфонилокси),

(20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,

(21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,

(22) 3-14-членная не ароматическая гетероциклическая группа,

(23) формильная группа,

(24) карбоксигруппа,

(25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,

(26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

(27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(28) 3-14-членная не ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил),

(32) карбамоильная группа,

(33) тиокарбамоильная группа,

(34) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,

(35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),

(36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),

(37) 3-14-членная не ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),

(38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,

(39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,

(40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),

(41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,

(42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),

(43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),

(44) аминогруппа,

(45) моно- или ди-C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

(46) моно- или ди-C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),

(47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),

(48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),

(49) формиламиногруппа,

(50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),

(51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),

(52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),

(53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-

бутоксикарбониламино),

(54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),

(55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),

(56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),

(57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,

(58) C_{2-6} алкенильная группа,

(59) C_{2-6} алкинильная группа,

(60) C_{3-10} циклоалкильная группа,

(61) C_{3-10} циклоалкенильная группа, и

(62) C_{6-14} арильная группа.

Количество указанных выше заместителей в "необязательно замещенной углеводородной группе" составляет, например, 1-5, предпочтительно, 1-3. Если количество заместителей равно два или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В данном описании, примеры "гетероциклической группы" (включая "гетероциклическую группу" "необязательно замещенной гетероциклической группы") включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) не ароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную мостиковую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

В данном описании, примеры "ароматической гетероциклической группы" (включая "5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу") включают 5-14-членную (предпочтительно, 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры "ароматической гетероциклической

группы" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и подобные; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксиатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксиазинил и подобные.

В данном описании, примеры "не ароматической гетероциклической группы" (включая "3-14-членную не ароматическую гетероциклическую группу") включают 3-14-членную (предпочтительно, 4-10-членную) не ароматическую гетероциклическую группу, содержащую, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры "не ароматической гетероциклической группы" включают 3-8-членные моноциклические не ароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тииранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил,

пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и подобные; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) не ароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-c]пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил, гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил, тетрагидротиоксантенил, октагидроизохинолил и подобные.

В данном описании, предпочтительные примеры "7-10-членной мостиковой гетероциклической группы" включают квинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В данном описании, примеры "азотсодержащей гетероциклической группы" включают "гетероциклическую группу", содержащую, по крайней мере, один атом азота в качестве атома, составляющего кольцо.

В данном описании, примеры "необязательно замещенной гетероциклической группы" включают гетероциклическую группу, необязательно имеющую заместитель(и), выбранные из указанной выше группы заместителей А.

Количество заместителей в "необязательно замещенной гетероциклической группе" составляет, например, 1-3. Если

количество заместителей равно два или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или разными.

В данном описании, примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфамоильную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно имеет "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной не ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы".

Примеры "ацильной группы" также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

Здесь, углеводород-сульфонильная группа означает углеводородную группу, связанную с сульфонильной группой, гетероциклилсульфонильная группа означает гетероциклическую группу, связанную с сульфонильной группой углеводород-сульфинильная группа означает углеводородную группу, связанную с сульфинильной группой, и гетероциклилсульфинильная группа означает гетероциклическую группу, связанную с сульфинильной группой.

Предпочтительные примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную не ароматическую

гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенэтилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоногруппу и моно- или ди-C_{1-6}алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной аминогруппы" включают аминогруппу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической

гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди-C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди-C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди-C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропониламино), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную не ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди-C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоил)аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и (C_{1-6} алкил)(C_{6-14} арилкарбонил)аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной

карбамоильной группы" включают карбамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной тиокарбамоильной группы" включают тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы

и моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди-C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенэтилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди-C_{6-14}арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной сульфамоильной группы" включают сульфамоильную группу, необязательно имеющую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфамоильной группы включают сульфамоильную группу, моно- или

ди-C_{1-6} алкилсульфамоильную группу (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил, диметилсульфамоил, диэтилсульфамоил, N-этил-N-метилсульфамоил), моно- или ди-C_{2-6} алкенилсульфамоильную группу (например, диаллилсульфамоил), моно- или ди-C_{3-10} циклоалкилсульфамоильную группу (например, циклопропилсульфамоил, циклогексилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилсульфамоильную группу (например, фенилсульфамоил), моно- или ди-C_{7-16} аралкилсульфамоильную группу (например, бензилсульфамоил, фенэтилсульфамоил), моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбонилсульфамоильную группу (например, ацетилсульфамоил, пропионилсульфамоил), моно- или ди-C_{6-14} арилкарбонилсульфамоильную группу (например, бензоилсульфамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилсульфамоильную группу (например, пиридилсульфамоил).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной гидроксигруппы" включают гидроксильную группу, необязательно имеющую "заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной не ароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди-C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{2-6} алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенэтилокси), C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутурилокси, изобутурилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например,

бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную не ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу (например, метилсульфонилокси, этилсульфонилокси) и C_{6-14} арилсульфонилоксигруппу (например, фенилсульфонилокси).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной сульфанильной группы" включают сульфанильную группу, необязательно имеющую "заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A и галогенированной сульфанильной группы".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу, C_{1-6} алкилтиогруппу, C_{2-6} алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C_{3-10} циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C_{6-14} арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C_{7-16} аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенэтилтио), C_{1-6} алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутурилтио, изобутурилтио, пивалоилтио), C_{6-14} арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклилтиогруппу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

В данном описании, примеры "необязательно замещенной силильной группы" включают силильную группу, необязательно имеющую "1-3 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6}

алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы и C_{7-16} аралкильной группы, каждая из которых необязательно имеет 1-3 заместителя, выбранных из группы заместителей A".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три-C_{1-6} алкилсилильную группу (например, триметилсилил, трет-бутил(диметил)силил).

В данном описании, примеры "C_{1-6} алкиленовой группы" включают $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(C_3H_7)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ и $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

В данном описании, примеры "C_{2-6} алкениленовой группы" включают $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH=CH-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$.

В данном описании, примеры "C_{2-6} алкиниленовой группы" включают $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-$.

В данном описании, примеры "углеводородного кольца" включают C_{6-14} ароматическое углеводородное кольцо, C_{3-10} циклоалкан и C_{3-10} циклоалкен.

В данном описании, примеры "C_{6-14} ароматического углеводородного кольца" включают бензол и нафталин.

В данном описании, примеры "C_{3-10} циклоалкана" включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

В данном описании, примеры "C_{3-10} циклоалкена" включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

В данном описании, примеры "гетероцикла" включают ароматический гетероцикл и не ароматический гетероцикл, каждый из которых содержит, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

В данном описании, примеры "ароматического гетероцикла" включают 5-14-членный (предпочтительно, 5-10-членный) ароматический гетероцикл, содержащий, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры "ароматического гетероцикла" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклы, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, триазин и подобные; и

8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би- или трициклические) ароматические гетероциклы, такие как бензотиофен, бензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фуропиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазопиразин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фуропиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидинон, оксазолопиримидин, тиазолопиримидин, пиразолопиримидин, пиразолотриазин, нафто[2,3-b]тиофен, феноксатиин, индол, изоиндол, 1Н-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин, феноксазин и подобные.

В данном описании, примеры "не ароматического гетероцикла" включают 3-14-членный (предпочтительно, 4-10-членный) не ароматический гетероцикл, содержащий, в качестве атомов, составляющих кольцо, кроме атомов углерода, 1-4 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры "не ароматического гетероцикла" включают 3-8-членные моноциклические не ароматические гетероциклы, такие как азиридин, оксиран, тииран, азетидин, оксетан, тиетан, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин,

пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизоксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидропиридин, дигидротиопиран, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, азепанин, диазепан, азепин, азокан, диазокан, оксепан и тому подобное; и

9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно, би или трициклические) не ароматические гетероциклы, такие как дигидробензофуран, дигидробензимидазол, дигидробензоксазол, дигидробензотиазол, дигидробензизотиазол, дигидронафто[2,3-b]тиофен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4Н-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-c]пиридин, тетрагидробензазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиридин, тетрагидрохиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро-β-карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофеназин, тетрагидротиоксантен, октагидроизохинолин и подобные.

В данном описании, примеры "азотсодержащего гетероцикла" включают "гетероцикл", содержащий, по крайней мере, один атом азота в качестве атома, составляющего кольцо.

В данном описании, "группа через атом углерода" означает группу, имеющую атомную связь на атоме углерода; примеры включают цианогруппу, углеводородную группу, необязательно имеющую заместитель(и), ацильную группу, необязательно эстерифицированную карбоксильную группу, имидоильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), амидиногруппу, необязательно имеющую заместитель(и), карбамоильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), тиокарбамоильную группу, необязательно имеющую заместитель(и), гетероциклическую группу через атом углерода, необязательно имеющую заместитель(и), и т.д.

Примеры "гетероциклической группы через атом углерода" в "гетероциклической группе через атом углерода, необязательно имеющей

заместитель(и)", включают гетероциклическую группу, имеющую атомную связь на атоме углерода в "гетероциклической группе".

Примеры "ацильной группы через атом углерода" включают ацильную группу, имеющую атомную связь на атоме углерода в "ацильной группе"; примеры включают формильную группу, карбоксильную группу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу и т.д., каждая из которых необязательно имеет "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{3-10} циклоалкенильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной не ароматической гетероциклической группы, каждая из которых имеет 1-3 заместителя, выбранных из атома галогена, необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы".

В данном описании, "группа через атом азота" означает группу, имеющую атомную связь на атоме азота; примеры включают гетероциклические группы через атома азот (1) нитрогруппу, (2) аминогруппы, необязательно имеющие 1 или 2 из указанных выше "групп через атома углерода", (3) аминогруппу, необязательно имеющую 1 или 2 "группы через атом азота", (4) гетероциклическую группу через атома азота, необязательно имеющую заместитель.

В данном описании, "группа через атом кислорода" означает группу, имеющую атомную связь на атоме кислорода; примеры включают гидроксигруппу, необязательно имеющую одну "группу через атома углерода", описанную выше.

В данном описании, "группа через атом серы" означает группу, имеющую атомную связь на атоме серы; примеры включают сульфанильную группу, необязательно имеющую одну "группу через атома углерода" или "группу через атома азота", описанную выше, необязательно окисленную.

Далее дано подробное описание каждого символа в формуле (I).

R^1 предпочтительно является заместителем, выбранным из

(I) C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила или этила), необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) гидроксигруппы,

(c) цианогруппы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксигруппы, и

(e) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы (в частности, азетидинила), имеющей 1-3 атома галогена (в частности, атома фтора);

(II) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы (в частности, азетидинила или пирролидинила) необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси)

(b) атома галогена (в частности, фтора), и

(c) гидроксигруппы;

(III) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группы (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы (предпочтительно, пиразолила или оксазолила)), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных группы (в частности, метила или дифторметила);

(IV) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси) необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) гидроксигруппы,

(b) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы (в частности, тетрагидрофуранила), и

(c) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных

группы (в частности, метила или дифторметила);

(V) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, циклопропила или дифторциклобутила); и

(VI) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изобутилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1-3) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) (i) атома галогена (в частности, атома фтора),

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси).

R^1 более предпочтительно является заместителем, выбранным из

(I) C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси) и

(b) гидроксигруппы;

(II) трех-четырнадцати-членной не ароматической гетероциклической группы (в частности, азетидинила);

(III) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси); и

(IV) аминогруппы.

R^1 является C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) гидроксигруппы.

R^2 является, предпочтительно,

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) пяти-четырнадцати-членных ароматических гетероциклических групп (в частности, пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических групп (предпочтительно, оксадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолила или 1,3,4-оксадиазолила), тиадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила или 1,2,3-тиадиазолила), изоксазолила, изотиазолила, тиазолила, триазолила (предпочтительно, 1,2,3-триазолила или 1,2,4-триазолила), пиразинила, пиразолила, пиридила, пиримидинила, оксазолила или фурила)), необязательно имеющих 1-3 (в частности, 1 или 2) заместителя, каждый из

которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора или хлора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила, этила, изобутила, изопропила или пропила), необязательно имеющей 1-7 (в частности, 1-5) заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора),

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, 2,2-дифторциклопропила, циклобутила, циклопропила или дифторциклобутила (в частности, 3,3-дифторциклобутила), фторциклобутила (в частности, 1-фторциклобутила), фторциклопропила),

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(e) C_{1-6} алкильной группы-C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, метилциклопропила),

(f) C_{1-6} алкильной группы-трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, метилоксетанила), и

(g) оксогруппы; или

(II) C_{7-16} аралкильной группой (в частности, бензилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкильной группы (метила или изопропила), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (в частности, метоксикарбонила),

(c) атома галогена (фтора или хлора)

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы

(e) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы (в частности, метилкарбамоила),

(f) цианогруппы,

(g) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной (в частности, монозамещенной) заместителем, выбранным из

(i) C_{1-6} алкильной группы, и

(ii) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (в частности, трет-бутоксикарбонила),

(h) нитрогруппы, и

(i) карбоксигруппы.

R^2 более предпочтительно является,

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических группы (в частности, оксадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолила или 1,3,4-оксадиазолила), тиадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолила, 1,3,4-тиадиазолила или 1,2,3-тиадиазолила), изоксазолила, тиазолила, триазолила (предпочтительно, 1,2,3-триазолила или 1,2,4-триазолила), пиразинила, пиразолила, пиридила, пиримидинила или оксазолила), необязательно имеющего 1-3 (предпочтительно, 1) заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила, дифторметила, трифторметила, этила, дифторэтила (в частности, 1,1-дифторэтила), 2,2,2-трифторэтила, изопропила, 1-фторизопропила или 1-фторэтила), и

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, 2,2-дифторциклопропила, циклобутила, циклопропила или дифторциклобутила (в частности, 3,3-дифторциклобутила), фторциклобутила (в частности, 1-фторциклобутила), фторциклопропила); или

(II) C_{7-16} аралкильной группой (в частности, бензилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1 или 2) заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора или хлора)

(b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (в частности, трифторметила), и

(c) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, дифторметокси или трифторметокси).

R^2 еще более предпочтительно является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических группы (в частности, оксадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолила или 1,3,4-оксадиазолила), тиадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолила), изоксазолила), необязательно имеющих 1-3 (предпочтительно, 1) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных группы (в частности, метила, дифторметила, дифторэтила, фторизопропила или фторэтила); или

(II) необязательно галогенированным C_{7-16} аралкилом (в частности, дифторбензилом (предпочтительно, 3,5-дифторбензилом)).

R^2 даже более предпочтительно является,

C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических групп (в частности, оксадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолила или 1,3,4-оксадиазолила), тиадиазолила (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолила), изоксазолила), имеющих 1-3 (предпочтительно, 1) галогенированных C_{1-6} алкильных групп (в частности, метила, дифторметила, дифторэтила, фторизопропила или фторэтила).

R^6 предпочтительно является атомом водорода.

R^7 предпочтительно является атомом водорода.

R^6 и R^7 каждый предпочтительно является атомом водорода.

Кольцо предпочтительно является бициклическим ароматическим гетероциклическим кольцом, выбранным из формул (1), (2), (3) и (4).

Кольцом более предпочтительно является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное формулой (1).

В предпочтительных вариантах R^3, R^4 и R^5, в частности,

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, атомом хлора),

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси, фторметокси, дифторметокси или этокси), или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом);

R^5 является (I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, хлором),

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изопропилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппы (в частности, 2,2-диметилпропаноилокси),

(V) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси),

(VI) C_{2-6} алкенильной группой (в частности, 1-пропенилом или этенилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(VII) C_{2-6} алкинильной группой (в частности, этинилом),

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой (в частности, цианофенилом),

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, пиразолилом, изоксазолилом или пиридилом)) необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы (в частности, метила или этила), необязательно имеющих 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) пяти-шестичленных моноциклической ароматической гетероциклической группы (в частности, пиридила), и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, морфолинила),

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (в частности, ацетилом),

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппой (в частности, метилпиразолилокси),

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группой (в частности, пирролидинилом, дигидропиранилом (предпочтительно, 3,6-дигидропиранилом), азетидинилом, оксетанилом или тетрагидропиранилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси), и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой (в частности, 2,2-дифторэтиламино) необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом.

В качестве предпочтительных примеров R^3, R^4 и R^5,

1) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (1),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси или этокси), и

R^5 является атомом водорода; или

2) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (2),

R^3 является атомом водорода, и

R^5 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, хлором),

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изопропилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метоксиэтокси),

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппы (в частности, 2,2-диметилпропаноилокси),

(V) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси),

(VI) C_{2-6} алкенильной группой (в частности, 1-пропенилом или этенилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(VII) C_{2-6} алкинильной группой (в частности, этинилом),

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой (в частности, цианофенилом),

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы (предпочтительно, пиразолила, изоксазолила или пиридила)), необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы (в частности, метила или этила), необязательно имеющих 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) пяти-шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы (в частности, пиридила), и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, морфолинила),

(X) C_{1-6} алкил-карбонильной группой (в частности, ацетилом),

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппой (в частности, метилпиразолилокси),

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группой (в частности, пирролидинилом, дигидропиранилом (предпочтительно, 3,6-дигидропиранилом), азетидинилом, оксетанилом или тетрагидропиранилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси), и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой (в частности, 2,2-дифторэтиламино), необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом; или

3) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (3),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, атомом хлора),

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси, фторметокси или дифторметокси), или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом); и

R^5 является атомом водорода; или

4) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (4),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода.

В более предпочтительных вариантах R^3, R^4 и R^5, в частности,

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси); и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), или

(b) C_{1-6} алкильной группой (в частности, этилом) необязательно имеющей 1-3 гидроксигруппы.

В более предпочтительных вариантах R^3, R^4 и R^5,

1) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (1),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода; или

2) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (2),

R^3 является атомом водорода, и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), или

(b) C_{1-6} алкильной группой (в частности, этилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) гидроксигруппы; или

3) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (3),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (предпочтительно, метилом), или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода; или

4) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (4),

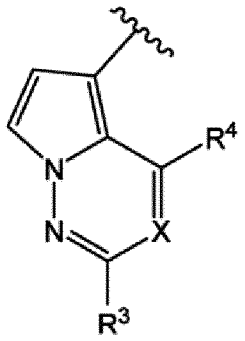
R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода.

Более предпочтительно, кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное следующей формулой (1)

[Химическая формула 3]



(1)

X является N,

R^3 является атомом водорода, и

R^4 является C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси).

Предпочтительные конкретные примеры соединения (I) включают следующие.

Соединение (A), которое является соединением формулы (I) или его солью, где

R^1 является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом или этилом), необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) гидроксигруппы,

(c) цианогруппы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси) необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксигруппы, и

(e) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группой (в частности, азетидинилом), имеющей 1-3 атома галогена (в частности, атома фтора);

(II) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группой (в частности, азетидинилом или пирролидинилом) необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси)

(b) атома галогена (в частности, фтора), и

(c) гидроксигруппы;

(III) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, пиразолилом или оксазолилом)), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы (в частности, метил или дифторметил);

(IV) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси или этокси)

необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) гидроксигруппы,

(b) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы (в частности, тетрагидрофуранила), и

(c) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы (в частности, метил или дифторметил);

(V) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группой (в частности, циклопропилом или дифторциклобутилом); или

(VI) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изобутилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1-3) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) (i) атома галогена (в частности, атома фтора),

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси);

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) пяти-четырнадцати-членных ароматических гетероциклических группы (в частности, пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических группы (предпочтительно, оксадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил или 1,2,3-тиадиазолил), изоксазолил, изотиазолил, тиазолил, триазолил (предпочтительно, 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), пиразинил, пиразолил, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил)), необязательно имеющих 1-3 (в частности, 1 или 2) заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора или хлора),

(b) C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила, этила, изобутила, изопропила или пропила), необязательно имеющей 1-7 (в частности, 1-5) заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора),

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, 2,2-дифторциклопропила, циклобутила, циклопропила или дифторциклобутила (в частности, 3,3-дифторциклобутила), фторциклобутила (в частности, 1-фторциклобутила), фторциклопропила),

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(e) C_{1-6} алкильной группы-C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, метилциклопропила),

(f) C_{1-6} алкильной группы-трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, метилоксетанила), и

(g) оксогруппы; или

(II) C_{7-16} аралкильной группой (в частности, бензилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкильной группы (метила или изопропила) необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы,

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (в частности, метоксикарбонила),

(c) атома галогена (фтора или хлора)

(d) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси или этокси), необязательно имеющей 1-3 заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена (в частности, атома фтора), и

(ii) гидроксильной группы

(e) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы (в частности, метилкарбамоила),

(f) цианогруппы,

(g) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной (в частности, монозамещенной) заместителем, выбранным из

(i) C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила), и

(ii) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы (в частности, трет-бутоксикарбонила),

(h) нитрогруппы, и

(i) карбоксигруппы;

каждый из R^6 и R^7 является атомом водорода;

кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, выбранное из формул (1), (2), (3) и (4);

каждый X независимо является N или $C(R^5)$;

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, атомом хлора),

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси, фторметокси, дифторметокси или этокси), или

(IV) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом);

R^5 является (I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, хлора),

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изопропилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метоксиэтокси),

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппы (в частности, 2,2-диметилпропаноилокси),

(V) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси),

(VI) C_{2-6} алкенильной группой (в частности, 1-пропенилом или этинилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) C_{1-6} алкоксигрупп (в частности, метокси),

(VII) C_{2-6} алкинильной группой (в частности, этинилом),

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой (в частности,

цианофенилом),

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, пиразолилом, изоксазолилом или пиридилом)), необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильные группы (в частности, метил или этил), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) пяти-шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы (в частности, пиридила), и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, морфолинила),

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (в частности, ацетилом),

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппой (в частности, метилпиразолилокси),

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группой (в частности, пирролидинилом, дигидропиранилом (предпочтительно, 3,6-дигидропиранилом), азетидинилом, оксетанилом или тетрагидропиранилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси), и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой (в частности, 2,2-дифторэтиламино), необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом.

Соединение (A'), которое является соединением (A), где

1) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (1),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси или этокси),

R^5 является атомом водорода; или

2) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (2),

R^3 является атомом водорода,

R^5 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, хлора),

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом, этилом или изопропилом), необязательно имеющей 1-5 (в частности, 1 или 2) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора)

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси)

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метоксиэтокси)

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппы (в частности, 2,2-диметилпропаноилокси),

(V) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси),

(VI) C_{2-6} алкенильной группой (в частности, 1-пропенилом или этинилом), необязательно имеющей 1-3 (в частности, 1) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси),

(VII) C_{2-6} алкинильной группой (в частности, этинилом),

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой (в частности, цианофенилом),

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой (в частности, пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группой (предпочтительно, пиразолилом, изоксазолилом или пиридилом)), необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы (в частности, метил или этил), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, атома фтора),

(b) пяти-шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы (в частности, пиридила), и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы (в частности, морфолинила),

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой (в частности, ацетилом),

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппой (в частности, метилпиразолилокси),

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группой (в частности, пирролидинилом, дигидропиранилом (предпочтительно, 3,6-дигидропиранилом), азетидинилом, оксетанилом или тетрагидропиранилом), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси), и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой (в частности, 2,2-дифторэтиламино), необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом; или

3) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (3),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена (в частности, атомом хлора),

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси, фторметокси или дифторметокси), или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом); и

R^5 является атомом водорода; или

4) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (4),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода.

Соединение (B), которое является соединением (A), где

R^1 является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом),

необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, метокси), и

(b) гидроксигруппы;

(II) трех-четырнадцати-членной не ароматической гетероциклической группой (в частности, азетидинилом);

(III) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси или этокси); или

(IV) аминогруппой;

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических группы (в частности, оксадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил или 1,2,3-тиадиазолил), изоксазолил, тиазолил, триазолил (предпочтительно, 1,2,3-триазолил или 1,2,4-триазолил), пиразинил, пиразолил, пиридил, пиримидинил или оксазолил) необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора),

(b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (в частности, метила, дифторметила, трифторметила, этила, дифторэтила (в частности, 1,1-дифторэтила), 2,2,2-трифторэтила, изопропила, 1-фторизопропила или 1-фторэтила), и

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы (в частности, 2,2-дифторциклопропила, циклобутила, циклопропила или дифторциклобутила (в частности, 3,3-дифторциклобутила), фторциклобутила (в частности, 1-фторциклобутила), фторциклопропила); или

(II) C_{7-16} аралкильной группой (в частности, бензилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1 или 2) заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена (в частности, фтора или хлора)

(b) необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы (в

частности, трифторметила), и

(c) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы (в частности, дифторметокси или трифторметокси);

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси); и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), или

(b) C_{1-6} алкильной группой (в частности, этилом), необязательно имеющей 1-3 гидроксигруппы.

Соединение (B'), которым является соединение (B), где

1) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (1),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода; или

2) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (2),

R^3 является атомом водорода, и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), или

(b) C_{1-6} алкильной группой (в частности, этилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) гидроксигруппы; или

3) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (3),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой (предпочтительно, метилом), или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода; или

4) кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо формулы (4),

R^3 является атомом водорода,

R^4 является атомом водорода или C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси), и

R^5 является атомом водорода.

Соединение (C), которым является соединение (B), где

R^1 является C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) гидроксигруппы;

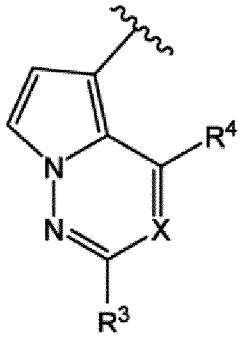
R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой (в частности, метилом), необязательно имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленные моноциклические ароматические гетероциклические группы (в частности, оксадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолил), изоксазолил), необязательно имеющие 1-3 (предпочтительно, 1) необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы (в частности, метил, дифторметил, дифторэтил, фторизопропил или фторэтил); или

(II) необязательно галогенированной C_{7-16} аралкильной группой (в частности, дифторбензилом (предпочтительно, 3,5-дифторбензилом));

кольцом является бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное следующей формулой (1)

[Химическая формула 4]



(1)

где

X является N;

R^3 является атомом водорода;

R^4 является C_{1-6} алкоксигруппой (в частности, метокси).

В соединении (C) более предпочтительно, чтобы R^2 являлся C_{1-6}

алкильной группой (в частности, метилом), имеющей 1-3 (предпочтительно, 1) пяти- или шестичленные моноциклические ароматические гетероциклические группы (в частности, оксадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-оксадиазолил или 1,3,4-оксадиазолил), тиадиазолил (предпочтительно, 1,2,4-тиадиазолил), изоксазолил), имеющие 1-3 (предпочтительно, 1) галогенированные C_{1-6} алкильные группы (в частности, метил, дифторметил, дифторэтил, фторизопропил или фторэтил).

Солью соединения (I) предпочтительно является фармакологически приемлемая соль. Ее примеры включают соль с неорганическим основанием, соль с органическим основанием, соль с неорганической кислотой, соль с органической кислотой и соль с основной или кислой аминокислотой.

Предпочтительные примеры соли с неорганическим основанием включают: соль щелочного металла, такая как соль натрия, соль калия и подобные; соль щелочноземельного металла, такая как соль кальция, соль магния и подобные; и соль алюминия и соль аммония.

Предпочтительные примеры соли с органическим основанием включают соль с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, трометамином [трис(гидроксиметил)метиламином], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином или N,N-дибензилэтилендиамином.

Предпочтительные примеры соли с неорганической кислотой включают соль с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой или фосфорной кислотой.

Предпочтительные примеры соли с органической кислотой включают соль с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой или п-толуолсульфоновой кислотой.

Предпочтительные примеры соли с основной аминокислотой включают соль с аргинином, лизином или орнитином.

Предпочтительные примеры соли с кислой аминокислотой включают соль с аспарагиновой кислотой или глутаминовой кислотой.

Ниже описан способ получения соединения в соответствии с данным изобретением.

Каждый из исходных материалов или реагентов, применяемых на каждой стадии способа получения, описанного ниже, и полученных соединений может образовывать соль. Примеры такой соли включают указанные выше соли соединения в соответствии с данным изобретением и подобные.

Если соединение, полученное на каждой стадии, является свободным соединением, это соединение может быть превращено в целевую соль способом, известным в данной области техники. Наоборот, если соединение, полученное на каждой стадии, является солью, эта соль может быть превращена в свободную форму или другую целевую соль способом, известным в данной области техники.

Соединение, полученное на каждой стадии, может применяться на следующей стадии в форме реакционного раствора или после получения в виде неочищенного продукта. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и/или очищено из реакционной смеси методами разделения, такими как концентрация, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция в растворе, фракционирование, хроматография или подобные, согласно обычному способу.

Если исходный материал или реагент для каждой стадии доступны коммерчески, коммерчески доступный продукт применяют как есть.

В реакции на каждой стадии, время реакции может отличаться в зависимости от применяемого реагента или растворителя, и обычно составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно, от 10 минут до 8 часов, если не указано иначе.

В реакции на каждой стадии, температура может отличаться в зависимости от применяемого реагента или растворителя, и обычно составляет от -78°C до 300°C, предпочтительно, от -78°C до 150°C,

если не указано иначе.

В реакции на каждой стадии, давление может отличаться в зависимости от применяемого реагента или растворителя, и обычно составляет от 1 атм. до 20 атм., предпочтительно, от 1 атм. до 3 атм., если не указано иначе.

В реакции на каждой стадии, может применяться аппарат для микроволнового синтеза, например, Initiator производства Biotage Japan Ltd. Температура реакции может отличаться в зависимости от применяемого реагента или растворителя и обычно составляет от комнатной температуры до 300°C, предпочтительно, от 50°C до 250°C, если не указано иначе. Время реакции может отличаться в зависимости от применяемого реагента или растворителя и обычно составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно, от 1 минуты до 8 часов, если не указано иначе.

В реакции на каждой стадии, реагент применяют в количестве от 0,5 эквивалента до 20 эквивалентов, предпочтительно, от 0,8 эквивалента до 5 эквивалентов, по отношению к субстрату, если не указано иначе. Если реагент применяют в качестве катализатора, реагент применяют в количестве от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, предпочтительно, от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента, по отношению к субстрату. Если реагент также служит растворителем реакции, реагент применяют в количестве растворителя.

В реакции на каждой стадии, эту реакцию проводят без растворителя или при растворении или суспендировании в подходящем растворителе, если не указано иначе. Конкретные примеры растворителя включают растворители, описанные в примерах, и следующие:

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и подобные;

простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и подобные;

ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и подобные;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и подобные;

амиды: N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон и подобные;

галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и подобные;

нитрилы: ацетонитрил и подобные;

сульфоксиды: диметилсульфоксид и подобные;

ароматические органические основания: пиридин и подобные;

ангидриды кислоты: уксусный ангидрид и подобные;

органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и подобные;

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и подобные;

сложные эфиры: этилацетат и подобные;

кетоны: ацетон, метилэтилкетон и подобные; и

вода.

Два или более из этих растворителей могут применяться в виде смеси в подходящем соотношении.

При применении основания в реакции на каждой стадии, например, применяют следующие основания или основания, описанные в примерах:

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и подобные;

органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и подобные;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и подобные;

гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и подобные;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и подобные; и

литийорганические соединения: n-бутиллитий и подобные.

В случае применения кислоты или кислого катализатора в реакции на каждой стадии, например, применяют следующую кислоту или кислый катализатор, или кислоту или кислый катализатор, описанные в примерах:

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и подобные;

органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и подобные; и

кислоты Льюиса: комплекс трифтрид бора-диэтиловый эфир, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и подобные.

Реакцию на каждой стадии проводят способом, известным в данной области техники, например, способом, описанным в The Fifth Series of Experimental Chemistry, Vol. 13 to Vol. 19 (edited by The Chemical Society of Japan); Shin Jikken Kagaku Koza (New Experimental Chemistry in English), Vol. 14 to Vol. 15 (edited by The Chemical Society of Japan); Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism и Essence, Revised (Hideo Tougo, Kodansha Ltd.); Organic Syntheses Collective Volume I to VII (John Wiley & Sons, Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory: Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, Oxford University Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 to Vol. 14 (Elsevier Japan KK); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, published by Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc.); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc.) (1989), и т.д., или способом, описанным в примерах, если не указано иначе.

На каждой стадии защиту или снятие защиты с функциональной группы проводят способом, известным в данной области техники, например, способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups, 3rd Ed." (P.J. Kocienski) Thieme Medical Publishers (2004), и т.д., или способом, описанным в примерах.

Примеры защитных групп для гидроксигруппы в спирте или

фенольной гидроксигруппы или подобных включают: эфирную защитную группу, такую как метоксиметиловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и подобные; защитные группы на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как сложный эфир уксусной кислоты и подобные; защитные группы на основе сложного эфира сульфоновой кислоты, такие как сложный эфир метансульфоновой кислоты и подобные; защитные группы на основе сложного эфира углекислоты, такие как трет-бутилкарбонат и подобные; и подобные.

Примеры защитной группы для карбонильной группы в альдегиде включают: ацетальную защитную группу, такую как диметилацеталь и подобные; циклическую ацетальную защитную группу, такую как 1,3-диоксан и подобные; и подобные.

Примеры защитной группы для карбонильной группы в кетоне включают: кетальную защитную группу, такую как диметилкеталь и подобные; циклическую кетальную защитную группу, такую как 1,3-диоксан и подобные; оксимовую защитную группу, такую как O-метилоксим и подобные; гидразоновую защитную группу, такую как N,N-диметилгидразон и подобные; и подобные.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают: сложную эфирную защитную группу, такую как метиловый эфир и подобные; амидную защитную группу, такую как N,N-диметиламид и подобные; и подобные

Примеры защитной группы для тиола включают: эфирную защитную группу, такую как бензиловый тиоэфир и подобные; сложную эфирную защитную группу, такую как сложный эфир тиоуксусной кислоты, тиокарбонат, тиокарбамат и подобные; и подобные.

Примеры защитной группы для аминогруппы или ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол или подобные, включают: карбаматнут защитную группу, такую как бензилкарбамат и подобные; амидную защитную группу, такую как ацетамид и подобные; алкиламиновую защитную группу, такую как N-трифенилметиламин и подобные; сульфонамидную защитную группу, такую как метансульфонамид и подобные; и подобные.

Эти защитные группы могут быть удалены способом, известным

в данной области техники, например, способом с применением кислоты, основания, ультрафиолетового света, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия или триалкилсилилгалогенида (например, триметилсилилйодида, триметилсилилбромида) или способа восстановления.

В случае проведения реакции восстановления на каждой стадии, примеры применяемого восстанавливающего агента включают: гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксибогидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония и подобные; бораны, такие как комплекс боран-тетрагидрофуран и подобные; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиную кислоту; триэтилсилан и подобные. В случае восстановления двойной связи углерод-углерод или тройной связи, может применяться способ с применением катализатора, такого как палладий-углерод, катализатор Линдлара или подобные.

В случае проведения реакции окисления на каждой стадии, примеры применяемого окисляющего агента включают: надкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (мХПБК), перекись водорода, гидроперекись трет-бутила и подобные; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и подобные; хлораты, такие как хлорат натрия и подобные; хлориты, такие как хлорит натрия и подобные; периодаты, такие как периодат натрия и подобные; высоковалентный йодный реагент, такой как йодосилбензол и подобные; реагент, содержащий марганец, такой как двуокись марганца, перманганат калия и подобные; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и подобные; реагент, содержащий хром, такой как хлорхромат пиридиния (ХХП), дихромат пиридиния (ДХП), реагенты Джонса и подобные; галогеновые соединения, такие как N-бромсукцинимид (NBS) и подобные; кислород; озон; комплекс триоксид-пиридин; тетроксид осмия; двуокись селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (ДДХ); и подобные.

В случае проведения радикальной циклизации на каждой стадии, примеры применяемого радикального инициатора включают:

азосоединение, такое как азобисизобутиронитрил (АИБН) и подобные; водорастворимый радикальный инициатор, такой как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (АЦПК) и подобные; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; перекись бензоила; и подобные. Примеры применяемого агента радиальной реакции включают трибутилстаннан, трис(триметилсилил)силан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария и подобные.

В случае проведения реакции Виттига на каждой стадии, примеры применяемого реагента Виттига включают алкилиденфосфораны и подобные. Алкилиденфосфораны могут быть получены способом, известным в данной области техники, например, реакцией между солью фосфония и сильным основанием.

В случае проведения реакции Хорнера-Эммонса на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают: сложные эфиры фосфоноуксусной кислоты, такие как метил диметилфосфоноацетат, этил диэтилфосфоноацетат и подобные; и основания, такие как гидриды щелочных металлов, литийорганические соединения и подобные.

В случае проведения реакции Фриделя-Крафтса на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают сочетание кислоты Льюиса и хлорангидрида и сочетание кислоты Льюиса и алкилирующего агента (например, алкилгалогенидов, спиртов, олефинов и т.д.). Альтернативно, органическая кислота или неорганическая кислота может применяться вместо кислоты Льюиса, и ангидрид кислоты, такой как уксусный ангидрид или подобные могут применяться вместо хлорангидрида.

В случае проведения реакции ароматического нуклеофильного замещения на каждой стадии, нуклеофил (например, амины, имидазол, и т.д.) и основание (например, органические основания и т.д.) применяют в качестве реагентов.

В случае проведения реакции нуклеофильного присоединения с применением карбаниона, реакции нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения Майкла) с применением карбаниона, или реакции нуклеофильного замещения с применением карбаниона на каждой стадии, примеры основания, применяемого для создания карбаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды

металлов, неорганические основания, органические основания и подобные.

В случае проведения реакции Гриньяра на каждой стадии, примеры реагента Гриньяра включают: галогениды арилмагния, такие как бромид фенилмагния и подобные; и галогениды алкилмагния, такие как бромид метилмагния и подобные. Реагент Гриньяра может быть получен способом, известным в данной области техники, например, реакцией между алкилгалогенидом или арилгалогенидом и металлического магния с простым эфиром или тетрагидрофураном в качестве растворителя.

В случае проведения реакции конденсации Кновенагеля на каждой стадии, активное соединение метилена, расположенное между двумя группами, притягивающими электроны (например, малоновой кислотой, диэтилмалонатом, малононитрилом и т.д.) и основание (например, органические основания, алкоксиды металлов, неорганические основания) применяют в качестве реагентов.

В случае проведения реакции Вилсмейера-Хаака на каждой стадии, фосфорилхлорид и производное амида (например, N,N-диметилформамид, и т.д.) применяют в качестве реагентов.

В случае проведения реакции азидирования спиртов, алкилгалогенидов или сложных эфиров сульфоновой кислоты на каждой стадии, примеры применяемого азидирующего агента включают дифенилфосфорилазид (ДФФА), триметилсилилазид, азид натрия и подобные. В случае азидирования, например, спиртов, могут применяться способ с применением дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ), способ с применением триметилсилилазида и кислоты Льюиса, или подобные.

В случае проведения реакции восстановительного аминирования на каждой стадии, примеры применяемого восстанавливающего агента включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, водород, муравьиную кислоту и подобные. Если субстратом является соединение амина, примеры применяемого карбонильного соединения включают параформальдегид, а также альдегиды, такие как ацетальдегид и подобные, и кетоны, такие как циклогексанон и подобные. Если субстратом является карбонильное соединение, примеры применяемых аминов включают: аммиак; первичный амин,

такой как метиламин и подобные; вторичный амин, такой как диметиламин и подобные; и подобные.

В случае проведения реакции Мицунобу на каждой стадии, сложные эфиры азодикарбоновой кислоты (например, диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД) и т.д.) и трифенилфосфин применяют в качестве реагентов.

В случае проведения реакции эстерификации, реакции амидирования или реакции уреирования на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают: ацилгалогенидную форму, такую как хлорангидрид, бромангидрид и подобные; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидрид кислоты, активный сложный эфир, сложный эфир серной кислоты и подобные. Примеры активирующего реагента для карбоновой кислоты: карбодиимидный конденсирующий агент, такой как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD) и подобные; триазиновый конденсирующий агент, такой как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM) и подобные; конденсирующий агент на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такой как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ) и подобные; дифенилфосфорилазид (ДФФА); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагент БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (Реагент Микаямы); тионилхлорид; галоформиат низшего алкила, такой как этилхлорформиат и подобные; Гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N′,N′-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания; и подобные. В случае применения карбодиимидного конденсирующего агента, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП) или подобные могут быть добавлены в реакцию.

В случае проведения реакции сочетания на каждой стадии, примеры применяемого металлического катализатора включают: палладиевое соединение, такое как ацетат палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0),
дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II),
дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II), ацетат палладия(II) и подобные; никелевые соединения, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель(0) и подобные; родиевые соединения, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия(III) и подобные; кобальтовые соединения; медные соединения, такие как оксид меди, йодид меди(I) и подобные; платиновое соединение; и подобные. Основание может быть добавлено к реакции. Примеры такого основания включают органическое основание и подобные.

В случае проведения реакции тиокарбонилирования на каждой стадии, дифосфорный пентасульфид обычно применяют в качестве тиокарбонилирующего агента. Реагент, имеющий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру, такой как 2,4-бис(4-метоксифенил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лавессона) или подобные могут применяться вместо дифосфорного пентасульфида.

В случае проведения реакции Воля-Зиглера на каждой стадии, примеры применяемого галогенирующего агента включают N-йодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и подобные. Реакция может быть усилена добавлением радикального инициатора, такого как тепло, свет, перекись бензоила, азобисизобутиронитрил или подобные в реакцию.

В случае проведения реакции галогенирования гидроксигруппы на каждой стадии, примеры применяемого галогенирующего агента включают галогенводородную кислоту или галогенид кислоты неорганической кислоты, а именно, хлористоводородную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и подобные для хлорирования, и 48% бромистоводородную кислоту и подобные для бромирования. Также применяют способ получения алкилгалогенида из спирта воздействием трифенилфосфина и тетрахлорида углерода или тетрабромида углерода или подобных. Альтернативно, может применяться способ синтеза алкилгалогенида в 2 стадии, включающий превращение спирта в сложный эфир сульфоновой кислоты и последующую реакцию с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

В случае проведения реакции Арбузова на каждой стадии, примеры применяемого реагента включают: алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и подобные; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и подобные.

В случае проведения реакции эстерификации сульфоновой кислоты на каждой стадии, примеры сульфонилирующего агента включают метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и подобные.

В случае проведения реакции гидролиза на каждой стадии, в качестве реагента применяют кислоту или основание. В случае проведения реакции кислого гидролиза, трет-бутиловый эфир, муравьиная кислота, триэтилсилан или подобные могут быть добавлены для восстановительного улавливания побочного катиона трет-бутила.

В случае проведения реакции дегидратации на каждой стадии, примеры применяемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, дифосфорный пентоксид, фосфорный оксихлорид, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, окись алюминия, полифосфорную кислоту и подобные.

В случае проведения реакции алкилирования на каждой стадии, примеры алкилирующего агента включают необязательно замещенный алкилгалогенид (например, йодметан), необязательно замещенный алкил, имеющий необязательно замещенную C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу в качестве уходящей группы, необязательно замещенный алкил, имеющий C_{6-14} арилсульфонилоксигруппу, необязательно замещенную C_{1-6} алкильной группой. Примеры применяемого основания включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и подобные. Для активации реакции добавка, такая как йодид натрия или соль четвертичного аммония, такая как йодид тетрабутиламмония (ЙТБА), может быть добавлена в реакцию.

Примеры реагента, применяемого при проведении реакции ацилирования на каждой стадии, включают активированные

карбоновые кислоты, такие как ацилгалогениды, такие как хлорангидрид и бромангидрид, активные сложные эфиры, сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Примеры активирующего агента карбоновой кислоты включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиний (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алеилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серную кислоту; и их сочетания. Если применяют конденсирующий агент на основе карбодиимида, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП) и подобные, могут быть добавлены в реакцию.

Примеры галогенирующего агента, применяемого при проведении реакции галогенирования ароматического соединения на каждой стадии, включают N-бромсукцинимид (NBS), N-йодсукцинимид (NIS), N-хлорсукцинимид (NCS), 1,3-дийод-5,5′-диметилгидантоин (ДЙГ), дибромизоциануровую кислоту (ДБИ), N-бромфталимид, N-йодфталимид, N-хлорфталимид, N-бромсахарин, N-йодсахарин, трибромид триметилфениламмония, бром, йод и хлор. Также, при добавлении радикального инициатора, такого как тепло, свет, перекись бензоила или азобисизобутиронитрил к реакции, реакция может быть усилена.

В качестве восстанавливающего агента, применяемого при проведении реакции восстановления нитрогруппы на каждой стадии, металлический порошок восстановленного железа, цинка, олова или подобные применяют в способе восстановления Бешампа, и катализатор, такой как палладий-углерод или платина-углерод

применяют в способе каталитического восстановления.

Лиганд может быть добавлен в реакционную систему при проведении реакции сочетания на каждой стадии, и примеры лиганда включают фосфиновые лиганды [например, трифенилфосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен], аминовые лиганды (N,N'-диметилэтилендиамин, транс-1,2-диаминоциклогексан, транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, 1,10-фенантролин, 4,7-диметокси-1,10-фенантролин, 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин и подобные), дикетоновые лиганды (2-ацетилциклогексанон, 2-изобутурилгексанон, 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион и подобные), салицилальдоксим и пролин.

Примеры реагента, применяемого при проведении реакции образования имидазольного кольца на каждой стадии, включают активированные карбоновые кислоты, такие как сложные эфиры ортокарбоновой кислоты (например, триметилортоацетат), диалкилацетали амида N,N-диметилкарбоновой кислоты (например, диметилацеталь N,N-диметилацетамида), сложные эфиры имидата (например, метилацетоимидат), ацилгалогениды, такие как хлорангидрид и бромангидрид, активные сложные эфиры, сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Примеры активирующего агента при применении карбоновой кислоты включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на

основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алеилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания. Добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП), кислота и основание также добавляют к реакции. Альтернативно, при применении активированной карбоновой кислоты или карбоновой кислоты, может применяться способ, в котором имидазол синтезируют двухстадийной реакцией так, что реакцию с кислотой или основанием проводят после выделения с амидом карбоновой кислоты.

Примеры реагента, применяемого при проведении реакции синтеза алкина на каждой стадии, включают соединения α-диазофосфоната (реагент Сейферта-Гилберта и реагент Охира-Бестманна (например, диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат)), и примеры применяемого основания включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания и органические основания.

Примеры галогенирующего агента, применяемого при проведении реакции галогенирования карбонильной группы на каждой стадии, включают тионилхлорид, оксихлорид фосфора и оксибромид фосфора. N,N-диметилформамид может быть добавлен к реакции для активации реакции.

Если реакцию ароматического нуклеофильного замещения проводят на каждой стадии, спирты, тиолы и их соли могут применяться в качестве нуклеофильных агентов.

Далее подробно описан способ получения соединения (I), включая формулы реакции.

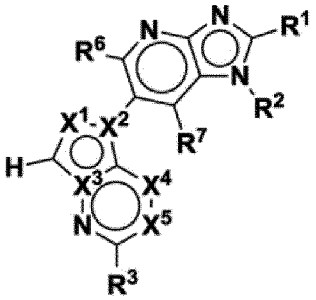
Каждый символ в представленных ниже реакционных схемах

имеет значение, описанное выше, если не указано иначе.

Кроме того, если не указано иначе, исходные соединения, применяемые в следующих различных способах получения, могут быть получены известным способом.

Соединение (I) имеет то же значение, которое имеет соединение, представленное следующей формулой (Id) или его соль.

[Химическая формула 5]



(Id)

[где X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляют одно из следующих сочетаний:

(X^1, X^2, X^3, X^4, X^5)=(CH, N, C, CR^4, N) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A1),

(CH, N, C, N, CR^5) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A2),

(CH, N, C, CR^4, CR^5) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A3),

(N, N, C, CR^4, CR^5) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A4),

(CH, C, N, CR^4, N) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A5),

(N, C, N, CR^4, N) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A6), и

(CH, C, N, CR^4, CR^5) (соединение, представленное этим сочетанием, иногда называют соединение A7); и

каждый символ имеет значение, описанное выше.

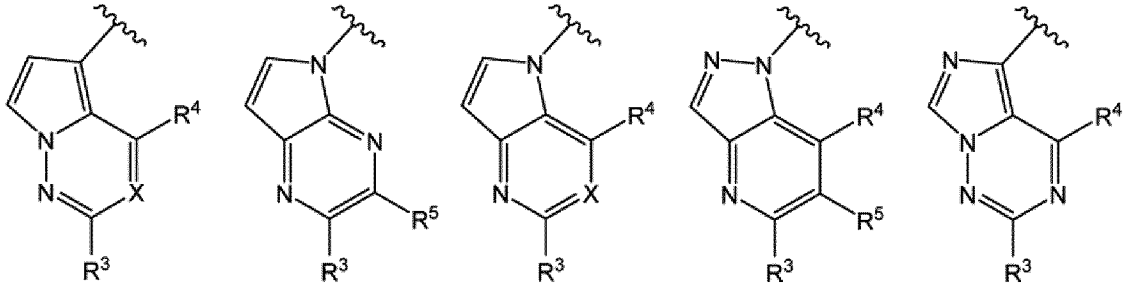
Далее описан способ получения соединения, представленного формулой (Id) или его соли.

[Способ получения A-1]

Соединение, представленное каждой из формул A5-A7 (соединение, представленное Ia в следующей формуле) или его соль, и соединение, представленное каждой из формул A1-A4

(соединение, представленное Ib в следующей формуле) может быть получено из соединения (IIa) следующим способом.

[Химическая формула 6]

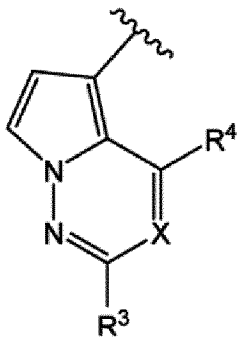


(1) , (2) , (3) , (4) , (5) ;

[где V^1 и V^2 одинаковые или разные, и каждый является уходящей группой (например, водородом, щелочным металлом (например, литием или натрием), атомом галогена (например, фтором, хлором, бромом или йодом), C_{1-6} алкоксигруппой (например, метокси), C_{6-14} арилоксигруппой (например, фенокси), необязательно замещенной ацилоксигруппой (например, ацетилокси или бензоилокси), необязательно замещенной C1-6 алкоксисульфонилоксигруппой (например, метоксисульфонилокси), необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппой (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трихлорметансульфонилокси, трифторметансульфонилокси (трифлатом)) или необязательно замещенной C_{6-14} арилсульфонилоксигруппой (например, C_{6-14} арилсульфонилоксигруппой (например, бензолсульфонилокси, м-нитробензолсульфонилокси, п-толуолсульфонилокси или нафтилсульфонилокси), необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из C_{1-6} алкильной группы (например, метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, пентила или гексила), C_{1-6} алкоксигруппы (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси или гексилокси) и нитрогруппы;

U является борильной группой (например,

[Химическая формула 7]



(1)

и т.д.), необязательно замещенной C_{1-6} алкилстаннильной группой (например, трибутилстаннилом или подобными), необязательно замещенной C_{2-6} алкенилстаннильной группой или необязательно замещенной C_{1-6} алкинилстаннильной группой; и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (IV), в котором U является борильной группой, может быть получено реакцией борилирования соединения (IIa). Реакция борилирования включает способ с применением реакции борилирования Мияуры-Ишиямы-Хартвига и реакции трансметаллирования, как описано ниже, и с применением каждой реакции может быть получено соединение (IV), в котором U является борильной группой.

i) Способ с применением реакции борилирования Мияуры-Ишиямы-Хартвига

Соединение (IV), в котором U является борильной группой, может быть получено взаимодействием соединения (IIa) и борилирующего агента под металлическим катализатором и основанием (а именно, реакцией борилирования Мияуры-Ишиямы-Хартвига). Предпочтительно, эту реакцию проводят в атмосфере инертного газа. Эта реакция может проводиться в присутствии лиганда и даже при микроволновом облучении.

Конкретные примеры борилирующего агента включают бис(пинаколато)диборон и пинаколового боргидрида. Конкретные примеры металлического катализатора включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий (II),

трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) и ацетат палладия (II); соединения никеля, такие как тетракис(трифенилфосфин)никель (0); соединения родия, такие как хлорид трис(трифенилфосфин)родия (III); соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди и йодид меди (I); соединения платины; и соединения иридия. Конкретные примеры лиганда включают фосфиновые лиганды [например, трифенилфосфин, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен], аминовые лиганды (N,N'-диметилэтилендиамин, транс-1,2-диаминоциклогексан, транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин, 1,10-фенантролин, 4,7-диметокси-1,10-фенантролин, 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролин и подобные), дикетоновые лиганды (2-ацетилциклогексанон, 2-изобутурилгексанон, 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион и подобные), салицилальдоксим и пролин.

ii) Способ с применением реакции трансметаллирования

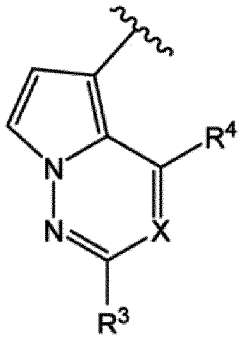
Соединение (IV), в котором U является борильной группой, может быть получено взаимодействием соединения (IIa) с борилирующим агентом в присутствии металлорганического реагента (например, литийорганического соединения, алкоксида металла, гидрида щелочного металла, амида металла или хлорида изопропилмагния) (а именно, реакцией трансметаллирования). Конкретные примеры борилирующего агента включают триалкоксибораны (например, триметоксиборан, триэтоксиборан и триизопропоксиборан).

Соединение (IV), в котором U является необязательно замещенной C_{1-6} алкилстанниловой группой (например, трибутилстаннилом или подобными), необязательно замещенной C_{2-6} алкенилстанниловой группой или необязательно замещенной C_{1-6} алкинилстанниловой группой, может быть получено реакцией станнилирования соединения (IIa). Эту реакцию проводят взаимодействием соединения (IIa) со станнилирующим агентом в присутствии металлорганического соединения (например, литийорганического соединения, алкоксида металла, гидрида щелочного металла или амида металла). Конкретные примеры станнилирующего агента включают хлорид триметилолова, хлорид трифенилолова, ацетат триметилолова, дихлорид диметилолова, дихлорид дибутилолова, диацетат диметилолова и диацетат дибутилолова.

[Способ получения A-2]

Соединение (Id) также может быть получено из соединения (Ic), содержащегося в соединении (Id), следующим способом.

[Химическая формула 8]



(1)

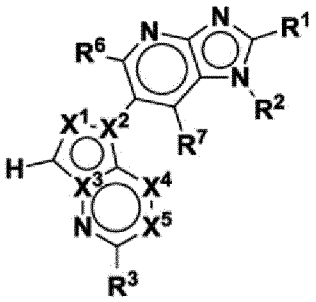
[где V^3 является атомом галогена (например, фтором, хлором, бромом или йодом); и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

[Способ получения A-3]

Соединение (Id) также может быть получено из соединения (Ie), содержащегося в соединении (Id), следующим способом.

[Химическая формула 9]

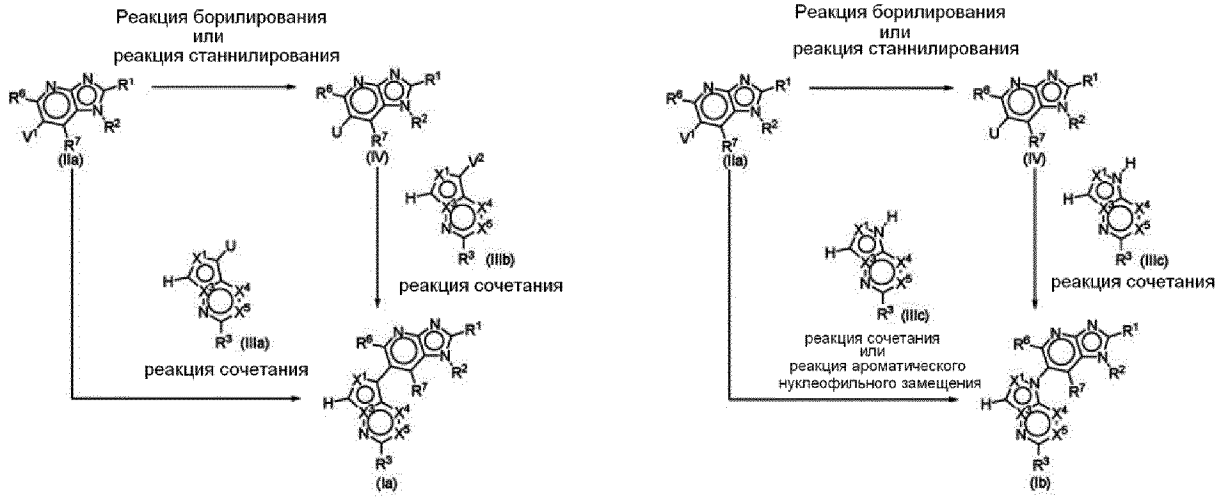


(Id)

[Способ получения A-4]

Соединение, представленное формулой A1 или каждой из формул A3-A7 (соединение, представленное Ii в следующей формуле) или его соль может быть получено из соединения (Ig), содержащегося в соединении (Ii) следующим способом.

[Химическая формула 10]



[где V^4 является атомом галогена (например, фтором, хлором, бромом или йодом); и

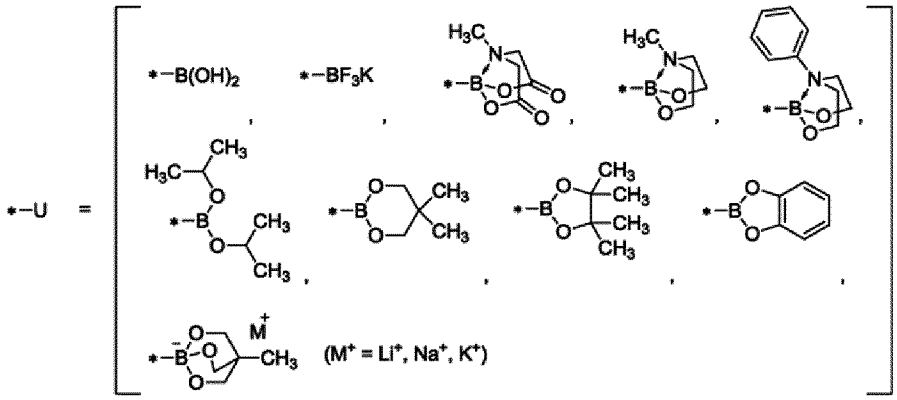
каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (Ih) может быть получено реакцией галогенирования метоксигруппы соединения (Ig). Эта реакция может проводиться так же, как реакция галогенирования карбонильной группы.

[Способ получения A-5]

Соединение, представленное каждой из формул A2-A4 или формулой A7 (соединение, представленное Id' в следующей формуле) или его соль может быть получено из соединения (Ij), содержащегося в соединении (Id') следующим способом.

[Химическая формула 11]



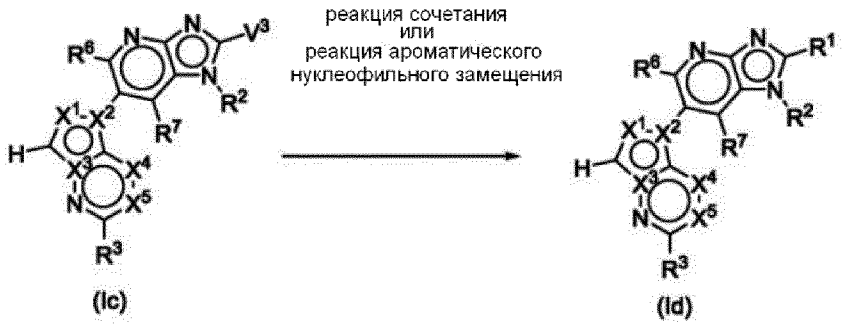
[где V^5 является атомом галогена (например, фтором, хлором, бромом или йодом); и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

[Способ получения A-6]

Соединение (Il), содержащееся в соединении (Id'), может быть получено из соединения (Ik), содержащегося в соединении (Id'), следующим способом.

[Химическая формула 12]

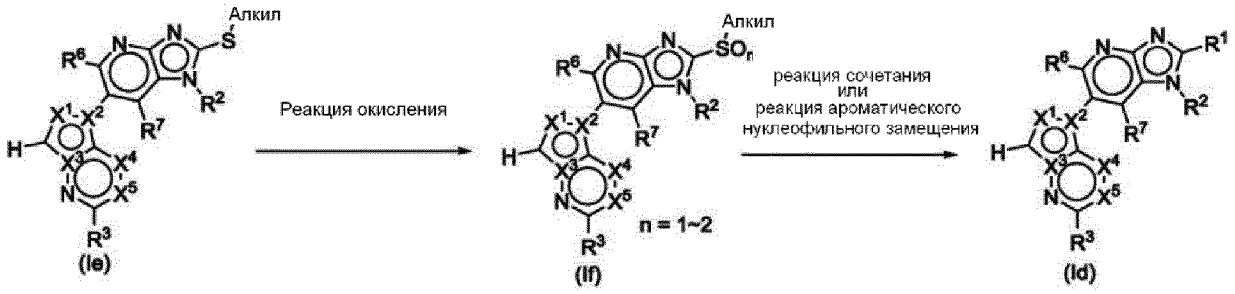


[где каждый символ имеет описанное выше значение.]

[Способ получения A-7]

Соединения (Io), (Iq) и (Ir), содержащиеся в соединении (Id'), могут быть получены из соединения (Im), содержащегося в соединении (Id'), следующим способом.

[Химическая формула 13]



[где P^1 является защитной группой для гидроксильной группы;

R^{5a} является атомом водорода, группой, связанной через атом углерода, группой, связанной через атом азота или группой, связанной через атом кислорода;

R^{5b} является группой, связанной через атом углерода; и

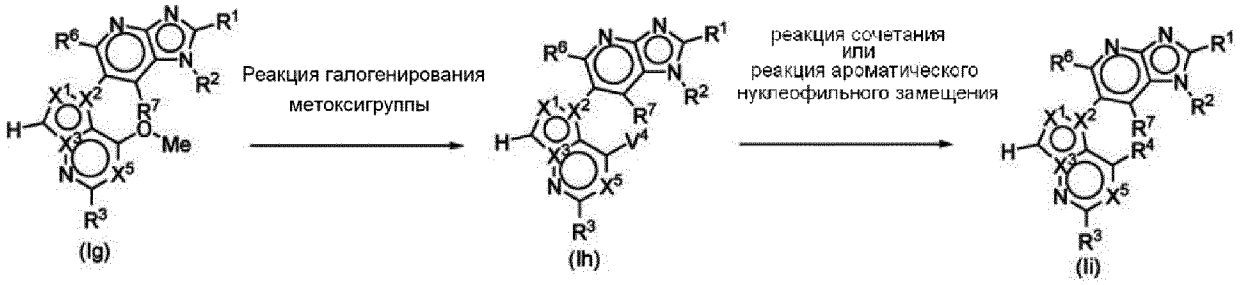
каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (Ir) может быть получено реакцией фторирования соединения (Ip). Эта реакция может проводиться согласно известному способу [например, Journal of Medicinal Chemistry, 33(1), 142-6 (1990), Journal of Medicinal Chemistry, 55(21), 9346-9361 (2012), Journal of Medicinal Chemistry, 50(15), 3427-3430 (2007), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (16), 4753-4756 (2010), Journal of Medicinal Chemistry, 50(20), 5024-5033 (2007), Tetrahedron, 65(33), 6611-6625 (2009), Synlett, (14), 2111-2114 (2008), Organic Process Research & Development, 14(2), 393-404 (2010), и Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23(2), 297-313 (2015)], или подобному способу.

[Способ получения B-1]

Соединение (IIa), применяемое в [Способе получения A-1], может быть получено следующим способом.

[Химическая формула 14]



[где R^{2a} является необязательно замещенным ароматическим кольцом, необязательно замещенным ароматическим гетероциклическим кольцом или необязательно замещенным не ароматическим гетероциклическим кольцом; и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (IIa) может быть получено реакции дегидратации циклизации соединения (IX). Эта реакция также может проводиться при нагревании. Кроме того, эта реакция также может проводиться в присутствии кислоты (например, неорганической кислоты, органической кислоты, кислоты Льюиса или подобных) или основания

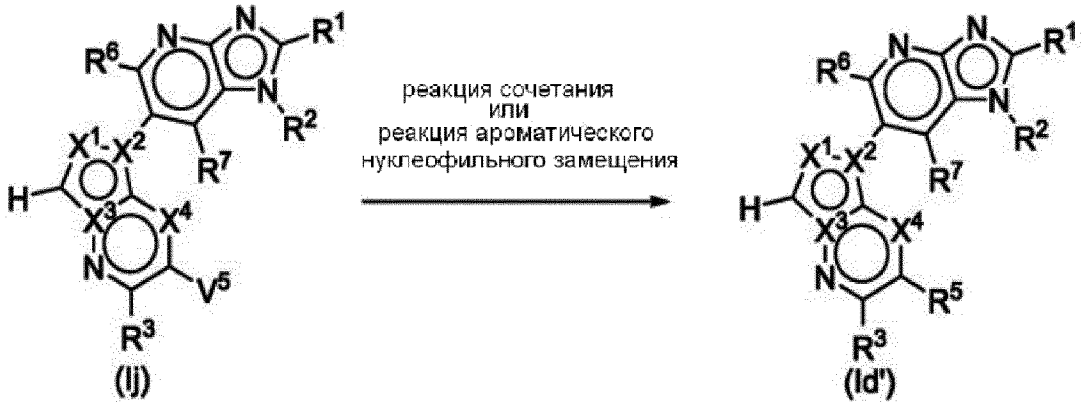
(например, литийорганического соединения, алкоксида металла, неорганического основания, органического основания или подобных).

Соединение (V) доступно как коммерческий продукт или может быть получено известным способом.

[Способ получения B-2]

Соединение (IIa), применяемое в [Способе получения A-1], может быть получено из соединения (VI) следующим способом.

[Химическая формула 15]



[где V^6 является атомом галогена (например, фтором, хлором, бромом или йодом); и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (X) может быть получено реакцией циклизации соединения (VI) с применением карбонилирующего реагента. Примеры карбонилирующего реагента включают 1,1'-карбонилбис-1H-имидазол, дифосген, трифосген и фенил хлорформиат. Реакция также может проводиться в присутствии основания. Примеры основания включают органические основания, неорганические основания и основные соли.

Соединение (XI) может быть получено реакцией циклизации соединения (VI) с применением тиокарбонилирующего реагента. Примеры тиокарбонилирующего реагента включают дисульфид углерода, тиомочевину, этилксантан, тиофосген и 1,1'-тиокарбонилдиимидазол. Эту реакцию также проводят в присутствии основания. Примеры основания включают органические основания, неорганические основания и основные соли.

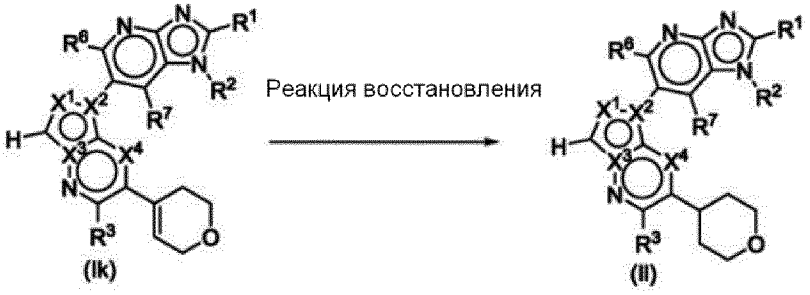
Соединение (IIc) может быть получено реакцией галогенирования тиокарбонильной группы соединения (XI). Эта

реакция может проводиться так же, как реакция галогенирования карбонильной группы.

[Способ получения B-3]

Соединение (IIe), соединение (IIh), соединение (IIk) и соединение (IIl), содержащееся в соединении (IIa), применяемое в [Способе получения A-1], может быть получено следующим способом.

[Химическая формула 16]



[где R^{2b} и R^{2d} каждый независимо является атомом водорода, группой, связанной через атомом галогена или атом углерода, группой, связанной через атом азота, группой, связанной через атом кислорода или группой, связанной через атом серы;

R^{2c} является группой, связанной через атом углерода; и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (IId) может быть получено реакцией амидирования цианогруппы соединения (IIf). Эта реакция может проводиться в соответствии с известным способом [например, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(19), 5735-5738 (2010), Tetrahedron, 45(20), 6511-18 (1989), Journal of Organic Chemistry, 53(5), 1085-7 (1988), European Journal of Medicinal Chemistry, 16(2), 175-9 (1981), Journal of Medicinal Chemistry, 33(4), 1230-41 (1990), European Journal of Medicinal Chemistry, 60, 395-409(2013), Journal of Organic Chemistry, 69(20), 6572-6589 (2004), Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 56(14), 722-725 (2013), European Journal of Medicinal Chemistry, 103, 29-43 (2015), European Journal of Organic Chemistry, 2014(17), 3614-3621 (2014), и Journal of the American Chemical Society, 107(9), 2743-8 (1985)], или подобным способом.

Соединение (IIi) может быть получено реакцией гидроксиамидирования цианогруппы соединения (IIf) в присутствии

гидроксиамидирующего реагента. Примеры гидроксиамидирующего агента включают гидроксиамин или его соль. Реакция может проводиться в присутствии кислоты или основания. Примеры кислоты включают неорганические кислоты, органические кислоты и кислоты Льюиса. Примеры основания включают литийорганические соединения, алкоксиды металла, неорганические основания и органические основания.

Соединение (IIg) может быть получено реакцией тиоамидирования цианогруппы соединения (IIf) в присутствии тиоамидирующего реагента. Примеры тиоамидирующего реагента включают пентасульфид фосфора, гидросульфид, 2,4-бис(4-метоксифенил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Ловессона), диалкилдитиофосфаты (например, O,O'-диэтилдитиофосфат).

Соединение (IIe) может быть получено синтезом пиримидина Пиннера соединения (IId) в присутствии реагента. Примеры реагента включают соединения 1,3-дикарбонила и α,β-ненасыщенные соединения карбонила. Реакция может проводиться в присутствии основания. Примеры основания включают литийорганические соединения, алкоксиды металла, неорганические основания и органические основания.

Соединение (IIh) может быть получено реакцией образования 1,2,4-тиадиазольного кольца соединения (IIg) в присутствии реагента. Примеры реагента включают диалкилацетали амида N,N-диалкилкарбоновой кислоты (например, диметилацеталь N,N-диметилацетамида) и производные гидроксиамин (например, гидроксиламин-O-сульфоновая кислота). Реакция может проводиться двухстадийной реакцией так, что диалкилацеталь амида N,N-диалкилкарбоновой кислоты взаимодействует с соединением (IIg) для выделения N-(диалкиламинометилен)тиокарбонила, и выделенный N-(диалкиламинометилен)тиокарбонил взаимодействует с производным гидроксиамина.

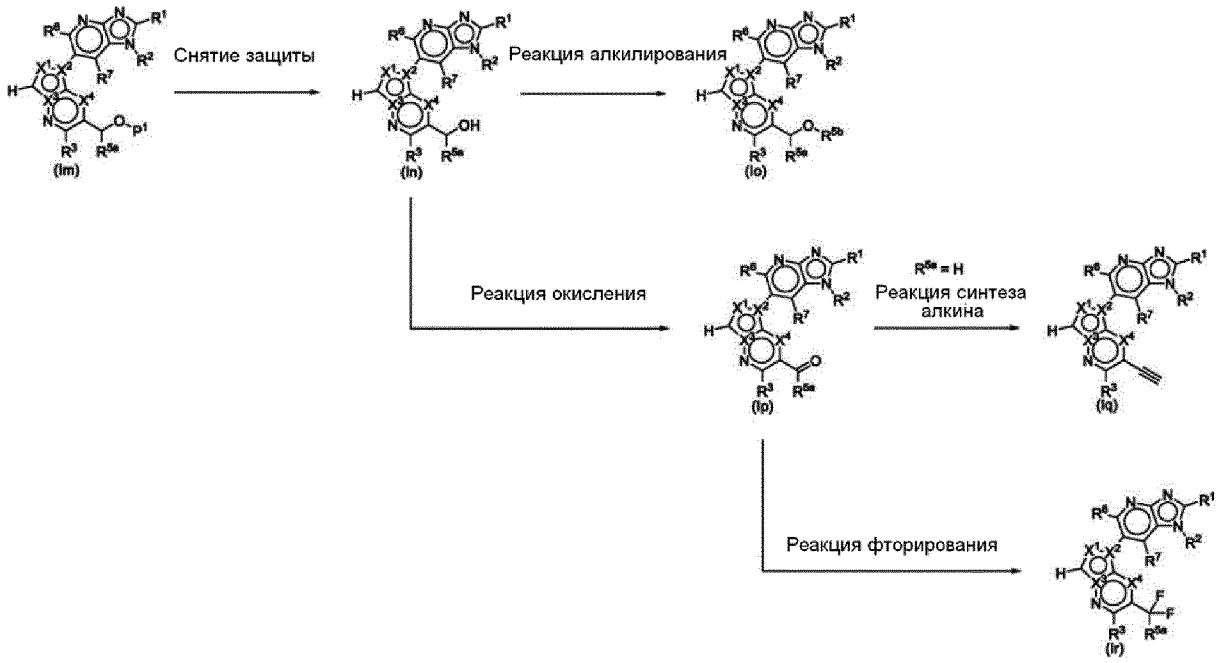
Соединение (IIl) может быть получено реакцией образования 1,2,4-тиадиазольного кольца соединения (IIi) в присутствии реагента. Примеры реагента включают активированные карбоновые

кислоты, такие как ацилгалогениды, такие как хлорангидрид и бромангидрид, активные сложные эфиры, сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Примеры активирующего агента при получении активированной карбоновой кислоты включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алкилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания. При проведении реакции, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП), кислота и основание, могут быть добавлены к активирующему агенту.

[Способ получения B-4]

Соединение (IIo) и соединение (IIq), содержащиеся в соединении (IIa), применяемое в [Способе получения A-1], может быть получено из соединения (IIm) содержащегося в соединении (IIa) следующим способом.

[Химическая формула 17]



[где P^2 является защитной группой для карбоксильной группы, и

каждый из других символов имеет описанное выше значение.]

Соединение (IIo) может быть получено реакцией циклизации 1,2,4-оксадиазола карбоксильной группы group соединения (IIn) в присутствии реагента. Примеры реагента включают гидроксиамидины (например, N-гидроксиацетамидин). Примеры активирующего агента для карбоновой кислоты, применяемого в реакции, включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алкилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания. При проведении реакции, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП),

кислота и основание, могут быть добавлены к активирующему агенту.

Соединение (IIq) может быть получено реакцией циклизации 1,3,4-оксадиазола карбоксильной группы соединения (IIn) в присутствии реагента. Примеры реагента включают гидразиды (например, ацетогидразид). Примеры активирующего агента для карбоновой кислоты, применяемого в реакции, включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алкилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания. При проведении реакции, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП), кислота и основание, могут быть добавлены к активирующему агенту.

Реакция может проводиться в две стадии так, что выделяют N,N'-диацилгидразин, и выделенный N,N'-диацилгидразин подвергают реакции дегидратирования в присутствии сульфонирующего агента (например, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида, метансульфонового ангидрида или п-толуолсульфонового ангидрида) или дегидратирующего агента (например, серной кислоты, пентоксида дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, окиси алюминия или полифосфорной кислоты).

Соединение (IIq) может быть получено реакцией циклизации 1,3,4-оксадиазола гидразидной группы соединения (IIp) в присутствии реагента. Примеры реагента включают активированные

карбоновые кислоты, такие как ацилгалогениды, такие как хлорангидрид и бромангибрид, активные сложные эфиры, сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Примеры активирующего агента для карбоновой кислоты, применяемого в реакции, включают конденсирующие агенты на основе карбодиимида, такие как пропилфосфоновый ангидрид (циклический тример), ангидриды кислоты (например, уксусный ангидрид) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-MM); конденсирующие агенты на основе сложного эфира карбоновой кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (КДИ); дифенилфосфорилазид (ДФФА); соли бензотриазол-1-илокситрисдиметиламинофосфония (реагенты БОФ); йодид 2-хлор-1-метилпиридиния (реагент Микаямы); тионилхлорид; низшие алкилы галомуравьиной кислоты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (ГАТУ); серная кислота; и их сочетания. При проведении реакции, добавки, такие как 1-гидроксибензотриазол (ГОБт), N-гидроксисукцинимид (ГОСу), диметиламинопиридин (ДМАП), кислота и основание, могут быть добавлены к активирующему агенту.

Реакция может проводиться в две стадии так, что выделяют N,N'-диацилгидразин, и выделенный N,N'-диацилгидразин подвергают реакции дегидратирования в присутствии сульфонирующего агента (например, метансульфонилхлорида, п-толуолсульфонилхлорида, метансульфонового ангидрида или п-толуолсульфонового ангидрида) или дегидратирующего агента (например, серной кислоты, пентоксида дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимида, окиси алюминия или полифосфорной кислоты).

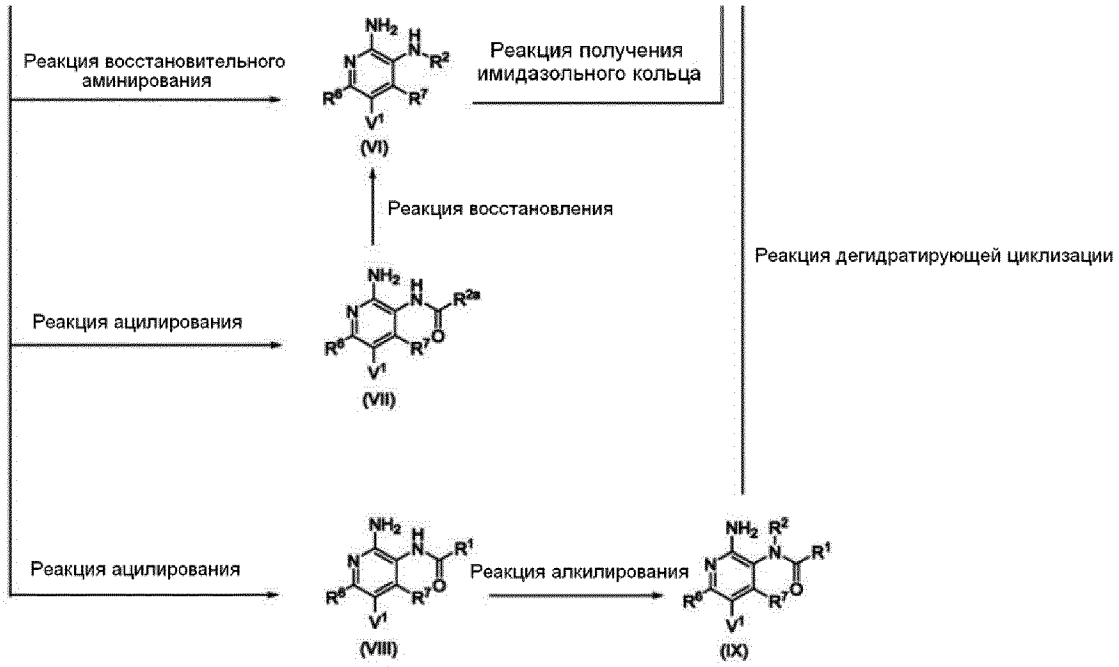
Соединение (IIr) может быть получено реакцией циклизации 1,3,4-тиадиазола гидразидной группы соединения (IIp) в присутствии реагента. Примеры реагента включают тиокарбонилирующие реагенты (например, пентасульфид дифосфора, 2,4-бис(4-метоксифенил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Ловессона) и активированные карбоновые кислоты, такие

как ацилгалогениды, такие как хлорангидрид и бромангибрид, активные сложные эфиры, сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Примеры активирующего агента при применении карбоновой кислоты включают активирующие агенты, такие как указаны в качестве активирующих агентов карбоновой кислоты, применяемых при получении соединения (IIq) из соединения (IIp).

[Способ получения C-1]

Соединение (IIIa), применяемое в [Способе получения A-1], может быть получено следующим способом.

[Химическая формула 18]



[где каждый символ имеет описанные выше значения.]

Соединение (IIIa) может быть получено реакцией борилирования или реакцией станнилирования соединения (IIIb). Способ проведения реакций такой, как описан в [Способе получения A-1].

Соединение (IIIb) является коммерчески доступным продуктом или может быть получено известным способом.

Если заместитель полученного соединения (I) превращают известными способами (т.е. введением заместителя или превращением функциональной группы), может быть получено другие соединение, включенное в соединение (I), или его соль.

В качестве способа введения заместителя или превращения функциональной группы применяют известный способ, примеры

включают превращение атома галогена (например, фтора, хлора, брома или йода) или необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппы [например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трихлорметансульфонилокси или трифторметансульфонилокси (трифлата)] в метильную группу, циклопропильную группу, винильную группу, цианогруппу, формильную группу, карбонильную группу, карбоксильную группу, гидроксильную группу, аминогруппу, борильную группу или подобные; превращение формильной группы в этинильную группу гомологизацией Сейферта-Гилберта; превращение сложного эфира в карбоксигруппу гидролизом; превращение карбоксигруппы в карбамоильную группу амидированием; превращение карбоксигруппы в гидроксиметильную группу восстановлением; превращение карбонильной группы в спирт восстановлением или алкилированием; восстановительное аминирование карбонильной группы; оксимирование карбонильной группы; ацилирование аминогруппы; получение мочевины аминогруппы; сульфонилирование аминогруппы; алкилирование аминогруппы; замещение или аминирование активного галогена амином; алкилирование гидроксигруппы; и замещение или аминирование гидроксигруппы.

Если присутствует реакционноспособная часть, в которой может проходить нежелательная реакция при введении заместителя или превращении функциональной группы, соединение, попадающее в объем данного изобретения, может быть получено введением защитной группы в реакционноспособную часть известными методами, при необходимости, до проведения целевой реакции, с последующим удалением защитной группы известными методами.

Например, если исходное соединение или промежуточное соединение имеет аминогруппу, карбоксильную группу или гидроксильную группу в качестве заместителя, группа может быть защищена защитной группой, которая обычно применяется в пептидной химии, и т.д. В этом случае, целевое соединение может быть получено удалением защитной группы, при необходимости, после реакции.

Если полученный заместитель соединения (I) превращают известными методами (т.е. введением заместителя или превращением

функциональной группы), может быть получено другое соединение, включенное в соединение (I), или его соль.

В качестве способа введения заместителя или превращения функциональной группы применяют известный способ, и его примеры включают превращение атома галогена (например, фтора, хлора, брома или йода) или необязательно галогенированной C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппы [например, метансульфонилокси, этансульфонилокси, трихлорметансульфонилокси или трифторметансульфонилокси (трифлата)] в метильную группу, циклопропильную группу, винильную группу, цианогруппу, формильную группу, карбонильную группу, карбоксильную группу, гидроксильную группу, аминогруппу, борильную группу или подобные; превращение формильной группы в этинильную группу гомологизацией Сейферта-Гилберта; превращение сложного эфира в карбоксигруппу гидролизом; превращение карбоксигруппы в карбамоильную группу амидированием; превращение карбоксигруппы в гидроксиметильную группу восстановлением; превращение карбонильной группы в спирт восстановлением или алкилированием; восстановительное аминирование карбонильной группы; оксимирование карбонильной группы; ацилирование аминогруппы; получение мочевины аминогруппы; сульфонилирование аминогруппы; алкилирование аминогруппы; замещение или аминирование активного галогена амином; алкилирование гидроксигруппы; и замещение или аминирование гидроксигруппы.

Если присутствует реакционноспособная часть, в которой может проходить нежелательная реакция при введении заместителя или превращении функциональной группы, соединение, попадающее в объем данного изобретения, может быть получено введением защитной группы в реакционноспособную часть известными методами, при необходимости, до проведения целевой реакции, с последующим удалением защитной группы известными методами.

Например, если исходное соединение или промежуточное соединение имеет аминогруппу, карбоксильную группу или гидроксильную группу в качестве заместителя, группа может быть защищена защитной группой, которая обычно применяется в пептидной химии, и т.д. В этом случае, целевое соединение может

быть получено удалением защитной группы, при необходимости, после реакции.

Если соединение (I) имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, региоизомеры и ротационные изомеры, соединение (I) охватывает все изомеры и смеси изомеров. Например, если соединение (I) имеет оптические изомеры, соединение (I) также охватывает оптические изомеры, полученные из рацематов. Каждый из этих изомеров может быть получен в виде единственного продукта известными способами синтеза или способами разделения (например, концентрацией, экстракцией в растворителе, хроматографией на колонке или перекристаллизацией).

Соединение (I) может быть в форме кристалла, и соединение (I) охватывает либо одну кристаллическую форму, либо смесь кристаллических форм. Кристалл может быть получен кристаллизацией с применением известного способа кристаллизации.

Кроме того, соединение (I) может быть в форме фармацевтически приемлемого сокристалла или соли сокристалла. Здесь сокристалл и соль сокристалла означают кристаллическое соединение, состоящее из двух или более уникальных твердых веществ при комнатной температуре, которые имеют разные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления, гигроскопические свойства и стабильность). Сокристаллы или соли сокристаллов могут быть получены известным способом сокристаллизации.

Соединение (I) может быть гидратом, не гидратом, сольватом и не сольватом, все они включены в соединение (I).

Соединение (I) также охватывает соединения, меченные изотопами (например, ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S или ^{125}I) или подобные. Соединение (I) меченное или замещенное изотопом, может применяться, например, в качестве метки (ПЭТ метки), которую применяют в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), и может применяться в области медицинской диагностики и т.д.

Соединение (I) может быть пролекарством.

Пролекарством соединения (I) является соединение, которое превращается в соединение (I) взаимодействием с ферментом,

желудочным соком или подобными в физиологических условиях в живом теле, т.е. соединение, которое ферментно окислено, восстановлено или гидролизовано с превращением в соединение (I), или соединение, которое гидролизовано желудочным соком и т.д. с превращением в соединение (I).

Примеры пролекарства соединения (I) включают:

(1) соединения, в которых амино соединения (I) ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (например, соединения, в которых амино соединения (I) эйкозаноилирована, аланилирована, пентиламинокарбонилирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метоксикарбонилирована, тетрагидрофуранилирована, пирролидилметилирована, пивалоилоксиметилирована, трет-бутилирована, этоксикарбонилирована, трет-бутоксикарбонилирована, ацетилирована или циклопропилкарбонилирована);

(2) соединения, в которых гидрокси соединения (I) ацилирована, алкилирована, фосфорилирована или борирована (например, соединения, в которых гидрокси соединения (I) ацетилирована, пальмитоилирована, пропаноилирована, пивалоилирована, сукцинилирована, фумарилирована, аланилирована или диметиламинометилкарбонилирована); и

(3) соединения, в которых карбокси соединения (I) эстерифицирована или амидирована (например, карбокси соединения (I) этил-эстерифицирована, фенил-эстерифицирована, карбоксиметил-эстерифицирована, диметиламинометил-эстерифицирована, пивалоилоксиметил-эстерифицирована, этоксикарбонилоксиэтил-эстерифицирована, фталидил-эстерифицирована, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил-эстерифицирована, циклогексилоксикарбонилэтил-эстерифицирована или метиламидирована). Эти соединения могут быть получены из соединения (I) известным способом.

Кроме того, пролекарством соединения (I) является соединение, которое превращается в соединение (I) в физиологических условиях, как описано в "Development of Pharmaceuticals" published by Hirokawa Shoten Co., 1990, Vol. 7, Molecular Design, страницы 163-198.

В этом описании пролекарство может образовывать соль, и примеры соли включают соли, представленные как соли соединения, представленного формулой (I).

Соединение (I) или его пролекарство (иногда обозначенное как "соединение в соответствии с данным изобретением") обладает ингибирующим действием на CLK и может применяться в качестве профилактического или терапевтического агента для рака, ингибитора роста рака и ингибитора раковых метастаз.

Соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве лекарственного средства, так как соединение в соответствии с данным изобретением демонстрирует селективное ингибирующее действие против CLK, и является превосходным с точки зрения развития фармакологических эффектов, фармакокинетики (например, абсорбируемости, распределения, метаболизма и выведения), растворимости (например, растворимости в воде), взаимодействия с другими фармацевтическими продуктами (например, ингибирующего действия на фермент, метаболизирующий лекарственное средство), безопасности (с точки зрения, например, острой токсичности, хронической токсичности, генотоксичности, репродуктивной токсичности, кардиотоксичности, кардиогенности и центральной токсичности) и стабильности (например, химической стабильности и стойкости к ферментам).

Так как соединение в соответствии с данным изобретением обладает низким ингибирующим действием против подтипов семейства SCD, отличных от SCD1, соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве профилактического/терапевтического агента для рака, который имеет пониженную токсичность к нормальным клеткам.

Поэтому соединение в соответствии с данным изобретением может применяться для ингибирования избыточного (аномального) действия CLK у млекопитающих (например, мышей, крыс, хомяков, кроликов, кошек, собак, коров, овец, обезьян и человека).

Соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве лекарственного средства, такого как профилактический или терапевтический агент, для заболеваний, на которые может влиять CLK (здесь иногда обозначенные как "CLK-

связанные заболевания"), например, раков [например, рака прямой и ободочной кишки (например, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, семейного рака прямой и ободочной кишки, наследственного неполипозного рака прямой и ободочной кишки и гастроинтестинальной стромальной опухоли), рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких и злокачественной мезотелиомы), мезотелиомы, рака поджелудочной железы (например, панкреатической протоковой карциномы и панкреатической эндокринной опухоли), фарингеального рака, рака гортани, рака пищевода, рака желудка (например, папиллярной аденокарциномы, слизистой аденокарциномы и аденосквамозной карциномы), карциномы двенадцатиперстной кишки, рака тонкого кишечника, рака молочной железы (например, инфильтрующей протоковой карциномы, не инфильтрующего интрадуктального рака и воспалительного рака молочной железы), рака яичников (например, эпителиального рака яичников, внегонадной герминомы, эмбрионально-клеточной опухоли яичников и пограничной опухоли яичников), рака яичек, рака простаты (например, гормонозависимого рака простаты, гормон-независимого рака простаты и резистентного к кастрации рака простаты), рака печени (например, печеночноклеточной карциномы, первичного рака печени и рака внепеченочного желчного протока), рака щитовидной железы (например, медуллярного рака щитовидной железы), рака почек (например, почечноклеточной карциномы (например, почечноклеточной карциномы прозрачных клеток) и переходно-клеточной карциномы почечной лоханки и уретры), рака матки (например, рака шейки матки, рака тела матки и саркомы матки), хориокарциномы матки, опухоли мозга (например, медуллобластомы, глиомы, пинеальной астроцитомы, пилоидной астроцитомы, диффузной астроцитомы, анапластической астроцитомы и аденомы гипофиза), ретинобластомы, рака кожи (например, базалиомы и злокачественной меланомы), саркомы (например, рабдомиосаркомы, лейомиосаркомы, саркомы мягких тканей и веретеноклеточной саркомы), злокачественной опухоли костей, рака мочевого пузыря, рака крови (например, множественной миеломы, лейкоза (например, острого миелоидного лейкоза), злокачественной лимфомы, болезни Ходжкина

и хронического миелопролиферативного заболевания), и рака неизвестной первичной локализации], ингибитор роста рака, ингибитор метастаз рака, агента, способствующего апоптозу или терапевтического агента для предракового состояния (например, остеомиелодиспластического синдрома).

В частности, соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве лекарственного средства для остеомиелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, множественной миеломы или рака молочной железы.

С разных точек зрения, соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве профилактического или терапевтического агента, ингибитора роста или ингибитора местастаз для

(i) рака, в котором сплайсинг аномальный (например, остеомиелодиспластического синдрома, острого миелоидного лейкоза, лимфомы, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, меланомы, рака мочевого пузыря и рака головы и шеи)

(ii) рака, в котором активирована Myc (а именно, c-Myc, N-Myc или L-Myc) (например, лимфомы, множественной миеломы, нейробластомы, рака молочной железы и рака легких), и

(iii) рака с высокой экспрессией CLK (например, рака молочной железы и множественной миеломы).

Соединение в соответствии с данным изобретением может вводиться перорально или парентерально в виде лекарственного средства, содержащего соединение в соответствии с данным изобретением отдельно или в смеси с фармакологически приемлемым носителем, млекопитающему (предпочтительно, человеку).

Далее подробно описано лекарственное средство, содержащее соединение в соответствии с данным изобретением (также названное "лекарственное средство в соответствии с данным изобретением"). Примеры лекарственной формы лекарственного средства в соответствии с данным изобретением включают пероральные препараты, такие как таблетки (например, таблетки в сахарной оболочке, таблетки в пленочной оболочке, подъязычные таблетки,

буккальные таблетки и таблетки для быстрого рассасывания), пилюли, гранулы, капсулы (например, мягкие капсулы и микрокапсулы), сиропы, эмульсии, суспензии, пленки (например, пленки для рассасывания и липкие пленки для крепления на слизистой рта) и подобные. Другие примеры лекарственных форм лекарственного средства в соответствии с данным изобретением включают парентеральные препараты, такие как инъекции, трансфузии, чрезкожные препараты (например, ионтофорезные кожные препараты), суппозитории, мази, трансназальные препараты, транслегочные препараты, глазные капли и подобные. Альтернативно, лекарственное средство в соответствии с данным изобретением может быть препаратом с контролируемым выделением, таким как препарат для быстрого выделения, препарат для отложенного выделения (например, микрокапсулы с отложенным выделением) или подобные.

Лекарственное средство в соответствии с данным изобретением может быть получено способ получения, известным в данной области техники (например, способом, описанным в Japanese Pharmacopoeia), обычно применяемым в области фармацевтической технологии. При необходимости, лекарственное средство в соответствии с данным изобретением может соответственно содержать подходящее количество добавки, обычно применяемой в области фармацевтики, такой как наполнитель, связующий агент, разрыхлитель, смазывающий агент, подсластитель, поверхностно-активное вещество, суспендирующий агент, эмульгатор, краситель, консервант, отдушку, корригирующее средство, стабилизатор, модификатор вязкости и подобные.

Примеры фармакологически приемлемого носителя, описанные выше, включают такие добавки.

Например, таблетки могут быть получены с применением наполнителя, связующего агента, разрыхлителя, смазывающего агента и подобных. Пилюли и гранулы могут быть получены с применением наполнителя, связующего агента и разрыхлителя. Порошки и капсулы могут быть получены с применением наполнителя и подобных. Сиропы могут быть получены с применением подсластителя и подобных. Эмульсии и суспензии могут быть

получены с применением суспендирующего агента, поверхностно-активного вещества, эмульгатора и подобных.

Примеры наполнителя включают лактозу, сахарозу, глюкозу, крахмал, сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу, лакричный порошок, маннит, гидрокарбонат натрия, фосфат кальция и сульфат кальция.

Примеры связующего агента включают раствор, содержащий 5-10% массовых крахмальной пасты, раствор, содержащий 10-20% массовых аравийской камеди или желатина, раствор, содержащий 1-5% массовых трагаканта, раствор карбоксиметилцеллюлозы, раствор альгината натрия и глицерин.

Примеры разрыхлителя включают крахмал и карбонат кальция.

Примеры смазывающего агента включают стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарат кальция и очищенный тальк.

Примеры подсластителя включают глюкозу, фруктозу, инвертированный сахар, сорбит, ксилит, глицерин и простой сироп.

Примеры поверхностно-активного вещества включают лаурилсульфат натрия, полисорбат 80, сложный эфир сорбитанмоножирной кислоты и стеарат полиоксила 40.

Примеры суспендирующего агента включают аравийскую камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу и бентонит.

Примеры эмульгатора включают аравийскую камедь, трагакант, желатин и полисорбат 80.

Если лекарственным средством в соответствии с данным изобретением является, например, таблетка, таблетка может быть получена способом, известным в данной области техники, добавлением, например, наполнителя (например, лактозы, сахарозы, крахмала), разрыхлителя (например, крахмала, карбоната кальция), связующего агента (например, крахмала, аравийской камеди, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, гидроксипропилцеллюлозы) или смазывающего агента (например, талька, стеарата магния, полиэтиленгликоля 6000) к соединению в соответствии с данным изобретением и формованием смеси прессованием, с последующим нанесением покрытия, при необходимости, способом, известным в данной области техники, для

целей маскировки вкуса, энтеросолюбильности или прочности. Например, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, полиоксиэтиленгликоль, Tween 80, Pluronic F68, фталат ацетата целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата гидроксиметилцеллюлозы, Eudragit (производства Rohm GmbH, Germany, сополимер метакриловой кислоты-акриловой кислоты) и краситель (например, железный красный, двуокись титана) могут применяться в качестве покрытий.

Инъекции включают внутривенные инъекции, а также подкожные инъекции, внутрикожные инъекции, внутримышечные инъекции, внутрибрюшинные инъекции, капельные инъекции и подобные.

Такие инъекции получают способом, известным в данной области техники, т.е. растворением, суспендированием или эмульгированием соединения в соответствии с данным изобретением в стерильном водном растворе или масляном растворе. Примеры водного раствора включают физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу или дополнительный адъювант (например, D-сорбит, D-маннит, хлорид натрия) и подобные. Водный раствор может содержать подходящий солюбилизирующий агент, например, спирт (например, этанол), многоатомный спирт (например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль) или не ионное поверхностно-активное вещество (например, полисорбат 80, HCO-50). Примеры масляного раствор включают конопляное масло, соевое масло и подобные. Масляный раствор может содержать подходящий солюбилизирующий агент. Примеры солюбилизирующего агента включают бензилбензоат, бензиловый спирт и подобные. Инъекции могут быть также дополнены буфером (например, раствором фосфатного буфера, раствором буфера на основе ацетата натрия), смягчающим агентом (например, хлоридом бензалкония, гидрохлоридом прокаина), стабилизатором (например, альбумином человеческой сыворотки, полиэтиленгликолем), консервантом (например, бензиловым спиртом, фенолом) или подобными. Ампулы обычно наполнят готовыми растворами для инъекций.

Содержание соединения в соответствии с данным изобретением в лекарственном средстве в соответствии с данным изобретением

различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100% массовых, предпочтительно, от приблизительно 2 до приблизительно 85% массовых, более предпочтительно, от приблизительно 5 до приблизительно 70% массовых, по отношению ко всему препарату.

Содержание добавки в лекарственном средстве в соответствии с данным изобретением различается в зависимости от формы препарата и обычно составляет от приблизительно 1 до приблизительно 99,9% массовых, предпочтительно, от приблизительно 10 до приблизительно 90% массовых, по отношению ко всему препарату.

Соединение в соответствии с данным изобретением может применяться стабильно, с низкой токсичностью и безопасно. Суточная доза соединения в соответствии с данным изобретением варьируется в зависимости от статуса и массы тела пациента, типа соединения, способа введения и т.д. При, например, пероральном введении пациенту для лечения рака, суточная доза для взрослого человека (массой тела: приблизительно 60 кг) может составлять от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг, предпочтительно, от приблизительно 3 до приблизительно 300 мг, более предпочтительно, от приблизительно 10 до приблизительно 200 мг, соединения в соответствии с данным изобретением, которая может вводиться однократно или два или три раза.

При парентеральном введении соединения в соответствии с данным изобретением, соединение в соответствии с данным изобретением обычно вводят в форме раствора (например, инъекции). Однократная доза соединения в соответствии с данным изобретением также варьируется в зависимости от реципиента, целевого органа, симптомов, способа введения и т.д. Например, внутривенной инъекцией вводя от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг, предпочтительно, от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг, более предпочтительно, от приблизительно 0,01 до приблизительно 20 мг, соединения в соответствии с данным изобретением на кг массы тела.

Соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в сочетании с дополнительным лекарственным

средством. Более конкретно, соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в сочетании с таким лекарственным средством, как гормональное терапевтическое, химиотерапевтическое, иммунотерапевтическое средство, агент, ингибирующий действие фактора роста клетки и его рецептора, или подобные. Здесь лекарственное средство, которое может применяться в сочетании с соединением в соответствии с данным изобретением, называют сопутствующее лекарственное средство.

Примеры "гормонального терапевтического средства", которое может применяться, включают фосфестрол, диэтилстилбестрол, хлортрианизен, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, хлормадинон ацетат, ципротерон ацетат, даназол, аллилэстренол, гестринон, мепартрицин, ралоксифен, ормелоксифен, левормелоксифен, анти-эстроген (например, тамоксифен цитрат, торемифен цитрат), контрацептивные пилюли, мепитиостан, тестолактон, аминоглутетимид, LH-RH агонисты (например, госерелин ацетат, бусерелин, лейпрорелин ацетат), дролоксифен, эпитиостанол, этинил эстрадиол сульфонат, ингибиторы ароматазы (например, Фадрозол гидрохлорид, анастрозол, летрозол, эксеместан, ворозол, форместан), анти-андроген (например, флутамид, бикалутамид, нилутамид, энзалутамид), ингибиторы 5α-редуктазы (например, финастерид, эпристерид, дутастерид), адреналовые кортикостероидные агенты (например, дексаметазон, преднизолон, бетаметазон, триамцинолон), ингибиторы синтеза андрогена (например, абиратерон), ретиноид и агенты, задерживающие метаболизм ретиноида (например, лиарозол), гормоны щитовидной железы и их препараты СДЛС (системы доставки лекарственных средств).

Примеры "химиотерапевтического средства", которое может применяться, включают алкилирующий агент, антиметаболит, противораковый антибиотик и растительный противораковый агент.

Примеры "алкилирующего агента", который может применяться, включают хлорметин, хлорметин-N-оксид гидрохлорид, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфан тозилат, бусульфан, нимустин гидрохлорид, митобронитол,

мелфалан, дакарбазин, ранимустин, эстрамустин фосфат натрия, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглюцид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, альтретамин, амбамустин, диброспидий гидрохлорид, фотемустин, преднимустин, пумитепа, рибомустин, темозоломид, треосульфан, трофосфамид, зиностатин, стималамер, адозелезин, цистемустин, бизелезин и их препараты СДЛС.

Примеры "антиметаболита", которые могут применяться, включают меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабиновый окфосфат, анцитабин гидрохлорид, 5-FU-препараты (например, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галоцитабин, эмитефур, капецитабин), аминоптерин, неларабин, лейковорин кальций, таблоид, бутоцин, фолинат кальция, левофенилат кальция, кладрибин, эмитефур, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксуридин, митогуазон, тиазофурин, амбамустин, бендамустин и их препараты СДЛС.

Примеры "противоракового антибиотика", который может применяться, включают актиномицин D, актиномицин C, митомицин C, хромомицин A3, блеомицин гидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид, акларубицин гидрохлорид, пирарубицин гидрохлорид, эпирубицин гидрохлорид, неокарзиностатин, митрамицин, саркомицин, карзинофилин, митотан, зорубицин гидрохлорид, митоксантрон гидрохлорид, идарубицин гидрохлорид и их препараты СДЛС (например, ПЭГ липосомный доксорубицин).

Примеры "растительного противоракового агента", который может применяться, включают этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристин сульфат, виндесин сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, кабазитаксел, винорелбин и их препараты СДЛС.

Примеры "иммунотерапевтического средства", которое может применяться, включают пицибанил, крестин, шизофиллан, лентинан, убенимекс, интерферон, интерлейкин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, лимфотоксин, вакцины

БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полисахарид К, прокодазол, анти-CTLA4 антитела (например, ипилимумаб, тремелимумаб), анти-PD-1 антитела (например, ниволумаб, пембролизумаб) и анти-PD-L1 антитела.

"Фактором роста клетки" в выражении "агент, ингибирующий действие фактора роста клетки и его рецептора" может быть любое вещество, которое способствует росту клеток. Типовые примеры включают фактор, который является пептидом, имеющим молекулярную массу 20000 или меньше, и оказывает действие при низкой концентрации через связывание с его рецептором. Конкретные примеры фактора роста клетки, которые могут применяться, включают (1) ФРЭ (фактор роста эпидермиса) или вещество, имеющее практически идентичную активность [например, ФРОα], (2) инсулин или вещество, имеющее практически идентичную активность [например, инсулин, ИФР (инсулиноподобный фактор роста)-1, ИФР-2], (3) ФРФ (фактор роста фибробласта) или вещество, имеющее практически идентичную активность [например, кислый ФРФ, основной ФРФ, ФРК (фактор роста кератиноцита), ФРФ-10] и (4) другие факторы роста клеток [например, КСФ (колониестимулирующий фактор), ЭПО (эритропоэтин), ИЛ-2 (интерлейкин-2), ФРН (фактор роста нервов), ФРТ (фактор роста тромбоцитов), ТФРβ (трансформирующий фактор роста β), ФРГ (фактор роста гепатоцитов), ФРСЭ (фактор роста сосудистого эндотелия), херегулин, ангиопоэтин].

"Рецептором фактора роста клетки" может быть любой рецептор, обладающий способностью связываться с любым фактором роста клетки, описанным выше. Конкретные примеры рецептора, который может применяться, включают рецептор ФРЭ, рецептор херегулина (например, HER3), рецептор инсулина, ИФР рецептор-1, ИФР рецептор-2, ФРФ рецептор-1 или ФРФ рецептор-2, ФРСЭ рецептор, рецептор ангиопоэтина (например, Tie2), ФРТ рецептор и подобные.

Примеры "агента, ингибирующего действие фактора роста клетки и его рецептора", который может применяться, включают ингибиторы ФРЭ, ингибиторы ФРОα, ингибиторы херегулина,

ингибиторы инсулина, ингибиторы ИФР, ингибиторы ФРФ, ингибиторы ФРК, ингибиторы КСФ, ингибиторы ЭПО, ингибиторы ИЛ-2, ингибиторы ФРН, ингибиторы ФРТ, ингибиторы ФРОβ, ингибиторы ФРГ, ингибиторы ФРСЭ, ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы ФРЭ рецептора, ингибиторы HER2, ингибиторы HER4, ингибиторы рецептора инсулина, ингибиторы ИФР-1 рецептора, ингибиторы ИФР-2 рецептора, ингибиторы ФРФ рецептора-1, ингибиторы ФРФ рецептора-2, ингибиторы ФРФ рецептора-3, ингибиторы ФРФ рецептора-4, ингибиторы ФРСЭ рецептора, ингибиторы Tie-2, ингибиторы ФРТ рецептора, ингибиторы Abl, ингибиторы Raf, ингибиторы FLT3, ингибиторы c-Kit, ингибиторы Src, ингибиторы РКС, ингибиторы Smo, ингибиторы ALK, ингибиторы ROR1, ингибиторы Trk, ингибиторы Ret, ингибиторы mTOR, ингибиторы Aurora, ингибиторы PLK, ингибиторы MEK (MEK1/2), ингибиторы MET, ингибиторы CDK, ингибиторы Akt, ингибиторы ERK, ингибиторы PI3K и подобные. Более конкретные примеры агента, которые могут применяться, включают анти-ФРСЭ антитела (например, бевацизумаб, рамуцирумаб), анти-HER2 антитела (например, трастузумаб, пертузумаб), анти-ФРЭR антитела (например, цетуксимаб, панитумумаб, матузумаб, нимотузумаб), анти-ФРГ антитела, иматиниб, эрлотиниб, гефитиниб, сорафениб, сунитиниб, дазатиниб, лапатиниб, ваталаниб, ибрутиниб, босутиниб, кабозантиниб, кризотиниб, алектиниб, висмодегиб, акситиниб, мотесаниб, нилотиниб, 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE-788), вандетаниб, темсиролимус, эверолимус, энзастаурин, тозавертиб, 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфенил)карбамоилметил]-1H-пиразол-3-иламино]хиназолин-7-илокси]пропил]-N-этиламино]этиловый эфир фосфорной кислоты (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[5,4-d][2]бензазапин-2-иламино]бензойную кислоту, натриевая соль N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифенил)винилсульфонилметил]фенил]глицина (ON-1910Na), воласертиб, селуметиниб, траметиниб, N-[2(R),3-дигидроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфениламино)бензамид (PD-0325901), босутиниб, регорафениб,

афатиниб, иделализиб, церитиниб, дабрафениб и подобные.

Кроме описанных выше лекарственных средств, примеры, которые могут применяться в качестве сопутствующих средств, также включают L-аспарагиназу, L-аргиназу, аргининдеминазу, ацеглатон, прокарбазин гидрохлорид, соль комплекса протопорфирин-кобальт, гематопорфирин ртути-натрий, ингибиторы топоизомеразы I (например, иринотекан, топотекан, индотекан, индимитекан), ингибиторы топоизомеразы II (например, собузоксан), индукторы дифференциации (например, ретиноид, витамины D), другие ингибиторы ангиогенеза (например, фумагилин, экстракты акулы, ингибиторы COX-2), α-блокаторы (например, тамсулозин гидрохлорид), бисфосфоновые кислоты (например, памидронат, золедронат), талидомид, леналидомид, помалидомид, 5-азацитидин, децитабин, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб), ингибиторы NEDD8 (например, певонедистат), ингибиторы UAE, ингибиторы PARP (например, олапариб, нирапариб, велипариб), противоопухолевые антитела, такие как анти-CD20 антитела (например, ритуксимаб, обинутузумаб), анти-CCR4 антитела (например, могамулизумаб) и подобные, конъюгаты антитело-лекарственное средство (например, трастузумаб эмтанзин, брентуксимаб ведотин), ингибиторы MDM2или подобные.

Сочетание соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства может давать превосходные эффекты, такие как: (1) доза соединения в соответствии с данным изобретением или сопутствующего лекарственного средства может быть понижена по сравнению с введением соединения в соответствии с данным изобретением или сопутствующего лекарственного средства отдельно; (2) сопутствующее лекарственное средство может быть выбрано для совместного применения с соединением в соответствии с данным изобретением в зависимости от симптомов (умеренные, серьезные и т.д.) пациента; (3) период лечения может быть дольше; (4) может быть достигнут устойчивый терапевтический эффект; (5) синергетический эффект может быть получен при совместном использовании соединения в соответствии с данным

изобретением и сопутствующего лекарственного средства; и подобные.

Далее совместное применение соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства названо "комбинированное лекарственное средство в соответствии с данным изобретением".

Для применения комбинированного лекарственного средства в соответствии с данным изобретением, время введения соединения в соответствии с данным изобретением и время введения сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение в соответствии с данным изобретением и сопутствующее лекарственное средство могут вводиться реципиенту одновременно или ступенчато. В случае ступенчатого введения, ступени отличаются в зависимости от вводимых активных ингредиентов, лекарственной формы и способа введения. В случае начального введения, например, сопутствующего лекарственного средства, соединение в соответствии с данным изобретением может вводиться в течение от 1 минут до 3 дней, предпочтительно, в течение от 10 минут до 1 дня, более предпочтительно, в течение от 15 минут до 1 часа после введения сопутствующего лекарственного средства. В случае начального введения соединения в соответствии с данным изобретением, сопутствующее лекарственное средство может вводиться в течение от 1 минуты до 1 дня, предпочтительно, в течение от 10 минут до 6 часов, более предпочтительно, в течение от 15 минут до 1 часа после введения соединения в соответствии с данным изобретением. Доза сопутствующего лекарственного средства может соответствовать клинически применяемой дозе и может быть подходящим образом выбрана для конкретного реципиента, способа введения, заболевания, сочетания и т.д.

Примеры способа введения соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства, применяемых в сочетании, включают (1) введение единого препарата, полученного одновременным составлением соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства, (2) одновременное введение одинаковым способом введения двух препаратов, полученных раздельным

составлением соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства, (3) введение одинаковым путем введения ступенчато двух препаратов, полученных раздельным составлением соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства, (4) одновременное введение разными путями введения двух препаратов, полученных раздельным составлением соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства, и (5) введение разными путями введения ступенчато двух препаратов, полученных раздельным составлением соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства (например, введение в порядке соединение в соответствии с данным изобретением и затем сопутствующее лекарственное средство, или в обратном порядке).

Доза сопутствующего лекарственного средства может быть подходящим образом выбрана на основе клинически применяемой дозы. Отношение смешивания соединения в соответствии с данным изобретением и сопутствующего лекарственного средства может быть подходящим образом выбрано для конкретного реципиента, способа введения, целевого заболевания, симптомов, сочетания и т.д. Если реципиентом является, например, человек, от 0,01 до 100 частей массовых сопутствующего лекарственного средства может применяться по отношению к 1 части массовой соединения в соответствии с данным изобретением.

Соединение в соответствии с данным изобретением или комбинированное лекарственное средство в соответствии с данным изобретением может также применяться в сочетании с не лекарственной терапией. Конкретно, соединение в соответствии с данным изобретением или комбинированное лекарственное средство в соответствии с данным изобретением может быть объединено с не лекарственной терапией, например, (1) хирургией, (2) вызванной гипертензией химиотерапией с применением ангиотензина II или подобных, (3) генной терапией, (4) термотерапией, (5) криотерапией, (6) лазерной каутеризацией или (7) радиотерапией.

Соединение в соответствии с данным изобретением или комбинированное лекарственное средство в соответствии с данным

изобретением применяют, например, до или после хирургии или подобных, или до или после лечения, включающего две или три такие терапии в сочетании для получения такого эффекта, как профилактика развития резистентности, пролонгация периода без болезни, ингибирование раковых метастаз или рецидива, продление жизни и подобные.

Также, лечение соединением в соответствии с данным изобретением или комбинированным лекарственным средством в соответствии с данным изобретением может быть объединено с поддерживающим уходом [(i) введением антибиотика (например, β-лактамового антибиотика, такого как Панспорин и подобные, макролидного антибиотика, такого как кларитромицин и подобные) против различных случайных инфекций, (ii) введением высококалорийных вливаний, препаратов аминокислоты или мультивитамина для улучшения недостаточности питания, (iii) введением морфина для облегчения боли, (iv) введения лекарственного средства, улучшающего нежелательные реакции, такие как тошнота, рвота, анорексия, диарея, лейкопения, тромбоцитопения, пониженная концентрация гемоглобина, облысение, повреждение печени, повреждение почек, ДВС. лихорадка и подобные, и (v) введение лекарственного средства для ингибирования мультилекарственной резистентности рака, и т.д.].

Данное изобретение более конкретно описано далее со ссылкой на примеры, примеры композиций и тестовые примеры, данные ниже. Однако данное изобретение не ограничено ими, и различные изменения или модификации могут быть сделаны в них, не выходя за объем данного изобретения.

Примеры

В примерах ниже термин "комнатная температура" обычно означает от приблизительно 10°C до приблизительно 35°C. Отношение, указанное для смешанного растворителя, является объемным отношением, если не указано иначе. % является % массовым, если не указано иначе.

В хроматографии на колонке с силикагелем, термин "NH" означает, что применяют силикагель, связанный

аминопропилсиланом, термин "диол" означает, что применяют силикагель, связанный с 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом, и термин "DiNH" означает, что применяют силикагель, связанный N-(2-аминоэтил)-3-аминопропилсиланом. При ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии), термин "C18" означает, что применяют силикагель, связанный с октадецилом. Отношением, применяемым для элюирующих растворителей, является объемное отношение, если не указано иначе.

В примерах ниже применяют следующие аббревиатуры:

т.пл.: температура плавления

МС: масс спектр

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: пик молекулярного иона

М: малярная концентрация

N: нормальность

$CDCl_3$: дейтерированный хлороформ

ДМСО-d_6: дейтерированный диметилсульфоксид

^{1}Н ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография-масс спектрометрия

ИЭР: ионизация электрораспылением

ХИАД: химическая ионизация при атмосферном давлении

ТГФ:тетрагидрофуран

ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан

ДМФ: N,N-диметилформамид

ДМА: N,N-диметилацетамид

ДМСО: диметилсульфоксид

ГАТУ: гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония

ГОБт: 1-гидроксибензотриазол

КДИ: 1,1'-карбонилдиимидазол

Ру: пиридин

ИПЭ: диизопропиловый эфир

ДИПЭА: N,N'-диизопропилэтиламин

ДМАП: N,N-диметил-4-аминопиридин

ИПС: изопропанол

ИПЭ: диизопропил эфир

KHMDS: бис(триметилсилил)амид калия

ДИПА: диизопропиламин

NBS: N-бромсукцинимид

NMO: N-метилморфолин N-оксид

ФТБА: фторид тетра-н-бутиламмония

pTsCl: п-толуолсульфонилхлорид

ТФК: трифторуксусная кислота

ДИАД: диизопропил азодикарбоксилат

ЦПМЭ: циклопентилметиловый эфир

ЭДК: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

ТСХ: тонкослойная хроматография

IBX: 2-йодоксибензойная кислота

ЙТБА: йодид тетрабутиламмония

DIBAL: гидрид диизобутилалюминия

AIBN: 2,2'-(E)-диазен-1,2-диилбис(2-метилпропаннитрил)

^{1}H ЯМР измеряют ЯМР с трансформацией Фурье. Для анализа применяют ACD/SpecManager (торговое наименование) или подобные. Никакого упоминания касательно очень широких пиков протонов гидроксигрупп, аминогрупп и подобных.

МС измеряют ЖХ/МС. ИЭР или ХИАД применяют в качестве способа ионизации. Данные показывают актуальные измеренные значения (найденные). В общем, наблюдаются молекулярные ионные пики ($[M+H]^+$, $[M-H]^-$ и подобные). Например, для соединения, имеющего трет-бутоксикарбонильную группу, наблюдают фрагмент ионного пика, полученного элиминацией трет-бутоксикарбонильной группы или трет-бутильной группы. Для соединения, имеющего гидроксигруппу, может наблюдаться фрагмент ионного пика, полученного элиминацией H_2O. Для соли, обычно наблюдается молекулярный ионный пик или фрагмент ионного пика свободной формы.

Единицей концентрации образца (c) при оптическом вращении ($[\alpha]D$) является г/100 мл.

Для значения элементного анализа (анал.) описаны рассчитанные значения (рассч.) и измеренные значения (найдено).

Пример 1

2-(азетидин-1-ил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин

4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин (10 г) суспендируют в метаноле (50 мл), и метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (30 мл) добавляют при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток последовательно промывают водой и ИПС, и затем сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,44 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,07 (3H, c), 6,54 (1H, д, J=3,0 Hz), 7,65 (1H, д, J=3,0 Гц), 8,40 (1H, c), 12,01 (1H, шс).

b) 5-бром-N3-(3,5-дифторбензил)пиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (5 мл) добавляют к раствору 3,5-дифторбензальдегида (26,5 г) и 5-бромпиридин-2,3-диамина (25 г) в ТГФ (400 мл) при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 часов. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом (250 мл)/толуол (250 мл). Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния, и затем концентрируют с получением остатка. Натрия боргидрид (10,06 г) суспендируют в ТГФ (200 мл), метанол (200 мл) добавляют при 0°C, и смесь перемешивают в течение 10 минут. Полученную суспензию остатка в ТГФ (300 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в ледяную воду при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,35 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,71-5,86 (3H, м), 6,56 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,03-7,16 (3H, м), 7,32

(1H, д, J=2,1 Гц).

c) 6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он

В сухой атмосфере, смесь 5-бром-N3-(3,5-дифторбензил)пиридин-2,3-диамина (6 г), КДИ (6,19 г) и ТГФ (60 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (6,4 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,04 (2H, с), 7,03-7,23 (3H, м), 7,79 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 11,97 (1H, шс).

d) 6-бром-2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (6,4 г) и оксихлорида фосфора (45 мл) перемешивают в атмосфере азота при 100°C в течение 22 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ, нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (4,59 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,59 (2H, с), 7,00 (2H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 7,22 (1H, тт, J=9,4, 2,2 Гц), 8,55 (2H, кв, J=2,1 Гц).

e) 2-(азетидин-1-ил)-6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,00 г), азетидина (0,8 мл) и ТГФ (8 мл) перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический

слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (0,946 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,33 (2H, квин, J=7,6 Гц), 4,19 (4H, т, J=7,6 Гц), 5,31 (2H, с), 6,79-6,90 (2H, м), 7,18 (1H, тт, J=9,4, 2,3 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,2 Гц).

f) 2-(азетидин-1-ил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-(азетидин-1-ил)-6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин (157 мг), т-бутоксида натрия (101 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (33,8 мг), 2-ди-трет-бутилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенила (62,7 мг) и толуола (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 130°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой/метанолом при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (16,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,36 (2H, квин, J=7,6 Гц), 3,74 (3H, с), 4,22 (4H, т, J=7,6 Гц), 5,32 (2H, с), 6,77 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,86-6,94 (2H, м), 7,20 (1H, тт, J=9,4, 2,3 Гц), 7,87 (2H, дд, J=2,8, 1,7 Гц), 8,27 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,48 (1H, с).

Пример 7

1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3,5-дифторбензальдегида (14,4 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (15,4 г), уксусной кислоты (10 мл) и ТГФ (200 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Метанол (100 мл) добавляют в смесь боргидрида натрия (6,6 г) и ТГФ (200 мл) при 0°C. Полученный раствор остатка в ТГФ (300 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C для остановки реакции, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (18,1 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,33 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,69 (1H, т, J=5,8 Гц), 5,79 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,01-7,18 (3H, м), 7,42 (1H, д, J=1,8 Гц).

b) 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляют в смесь N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (5 г) и триметилортоацетата (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (3,46 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 5,54 (2H, с), 6,80-6,92 (2H, м), 7,20 (1H, тт, J=9,4, 2,3 Гц), 8,39 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,1 г), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (0,554 г), фосфата калия (1,819 г), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,406 г), йодида меди (I) (0,272 г) и ТГФ (26 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (0,916 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,73 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,88-6,97 (2H, м), 7,22 (1H, тт, J=9,4, 2,3 Гц), 7,97 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 10

2-этокси-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

а) N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3-фторбензальдегида (4,75 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (6 г), уксусной кислоты (3,7 мл) и ТГФ (80 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Метанол (30 мл) добавляют в смесь боргидрида натрия (2,83 г) и ТГФ (80 мл) при 0°C. Полученный раствор остатка в ТГФ (120 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В атмосфере азота смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C для остановки реакции, и смесь

экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,61 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,31 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,67 (1H, т, J=5,7 Гц), 5,79 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,03-7,12 (1H, м), 7,13-7,23 (2H, м), 7,34-7,44 (2H, м).

b) 1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-тион

В сухой атмосфере, смесь N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,15 г), 1,1'-тиокарбонилдиимидазола (1,31 г) и ТГФ (15 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,49 (2H, с), 7,08-7,27 (3H, м), 7,39 (1H, тд, J=7,9, 6,2 Гц), 8,09 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,36 (1H, д, J=1,7 Гц), 13,69 (1H, шс).

c) 2-этокси-1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

К смеси 1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-тиона (1,25 г) и ДМФ (2 мл) добавляют тионилхлорид (5 мл). В сухой атмосфере, смесь перемешивают при 70° C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток суспендируют в этаноле (5 мл)/ТГФ (5 мл), и этоксид натрия (21% раствор в этаноле) (7 мл) добавляют при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной

температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) и промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (0,498 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (3H, т, J=7,0 Гц), 4,61 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,27 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,10-7,18 (2H, м), 7,34-7,46 (1H, м), 8,22 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц).

d) 2-этокси-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-этокси-1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (300 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (146 мг), фосфата калия (481 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (107 мг), йодида меди (I) (71,9 мг) и ТГФ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (37,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,44 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,73 (3H, с), 4,67 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,29 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,10-7,24 (3H, м), 7,37-7,49 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,38 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,50 (1H, с).

Пример 12

1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,5 мл)

добавляют к смеси N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,5 г) и триметилортоацетата (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,31 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,54 (2H, с), 6,91 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,02 (1H, дт, J=9,9, 2,0 Гц), 7,14 (1H, тд, J=8,5, 2,2 Гц), 7,39 (1H, тд, J=8,0, 6,1 Гц), 8,39 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

b) 1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (320 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (169 мг), фосфата калия (555 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (124 мг), йодида меди (I) (83 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (176 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,71 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,99 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,07 (1H, дт, J=9,9, 2,0 Гц), 7,16 (1H, тд, J=8,5, 2,2 Гц), 7,42 (1H, тд, J=7,9, 6,1 Гц), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 13

(1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

a) (1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

Смесь N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,5 г), 2-гидроксиуксусной кислоты (8,31 г) и ТГФ (3 мл) нагревают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,76 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,61 (2H, с), 5,84-5,92 (1H, м), 7,00-7,18 (3H, м), 7,34-7,43 (1H, м), 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,0 Гц).

b) (1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

Смесь (1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанола (959 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (485 мг), фосфата калия (1594 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (356 мг), йодида меди (I) (238 мг) и ТГФ (13 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом/этанолом с получением указанного в заголовке соединения (153 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ3,65 (3H, с), 4,83 (2H, д, J=5,6 Гц), 5,64 (2H, с), 5,93 (1H, т, J=5,6 Гц), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,07-7,21 (3H, м), 7,36-7,47 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,50 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=2,2 Гц).

Пример 17

1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-

d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3,4-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3,4-дифторбензальдегида (7 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (7,3 г), уксусной кислоты (5 мл) и ТГФ (100 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Метанол (50 мл) добавляют к смеси боргидрида натрия (2,9 г) и ТГФ (100 мл) при 0°C. Полученный раствор остатка в ТГФ (50 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C для остановки реакции, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,28 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,64 (1H, т, J=5,7 Гц), 5,78 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,15-7,25 (1H, м), 7,33-7,48 (3H, м).

b) 1-(3,4-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (300 мкл) добавляют к смеси N3-(3,4-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,1 г) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (790 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 5,50 (2H, с),

6,89-7,02 (1H, м), 7,25-7,50 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3,4-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (202,7 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (78 мг), фосфата калия (335 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (90 мг), йодида меди (I) (60,1 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и нерастворимые вещества удаляют. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и кристаллизуют из этанола с получением указанного в заголовке соединения (66 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,74 (3H, с), 5,53 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,96-7,09 (1H, м), 7,31-7,51 (2H, м), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,46-8,58 (2H, м).

Пример 20

1-(2,3-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(2,3-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 2,3-дифторбензальдегида (13,6 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (15 г), уксусной кислоты (7,31 мл) и ТГФ (100 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Метанол (50 мл) добавляют к смеси боргидрида натрия (6,04 г) и ТГФ (100 мл) при 0°C. Полученный раствор остатка в ТГФ (300 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду и

насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C для остановки реакции, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,1 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,36 (2H, д, J=5,6 Гц), 5,54-5,66 (1H, м), 5,80 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,11-7,56 (4H, м).

b) 1-(2,3-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (300 мкл) добавляют к смеси N3-(2,3-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (144,9 мг) и триметилортоацетата (3 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,53 (3H, с), 5,64 (2H, с), 6,76 (1H, т, J=7,3 Гц), 7,13-7,22 (1H, м), 7,36-7,46 (1H, м), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(2,3-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(2,3-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (105,1 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (44,8 мг), фосфата калия (174 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (46,6 мг), йодида меди (I) (31,2 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния, и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH

силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (44,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,72 (3H, с), 5,67 (2H, с), 6,77-6,85 (2H, м), 7,15-7,25 (1H, м), 7,36-7,48 (1H, м), 7,94 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,26 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 21

1-бензил-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-Бензил-5-йодпиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (200 мкл) добавляют к раствору бензальдегида (600 мкл) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (1,12 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,27 г) добавляют к раствору остатка в метаноле (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,28 (2H, д, J=5,6 Гц), 5,64 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,78 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,20-7,43 (6H, м).

b) 1-бензил-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляют к смеси N3-бензил-5-йодпиридин-2,3-диамина (300 мг) и триметилортоацетата (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (230 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,51 (2H, с), 7,05-7,17 (2H, м), 7,23-7,44 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-бензил-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-бензил-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (111 мг), фосфата калия (365 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,09 мл), йодида меди (I) (54,5 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток перекристаллизовывают из воды/этанола с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,70 (3H, с), 5,55 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,13-7,24 (2H, м), 7,25-7,44 (3H, м), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,27 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 22

1-(4-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(4-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 4-фторбензальдегида (0,507 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (1,03 г), ТГФ (10 мл) и уксусной кислоты (0,632 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический

слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,415 г) добавляют к раствору остатка в метаноле (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,21 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,26 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,63 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,78 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,12-7,23 (2H, м), 7,34-7,43 (3H, м).

b) 1-(4-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляют к смеси N3-(4-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (300 мг) и триметилортоацетата (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (244 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,50 (2H, с), 7,13-7,25 (4H, м), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(4-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(4-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (106 мг), фосфата калия (347 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,086 мл), йодида меди (I) (51,9 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при

комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток перекристаллизовывают из воды/этанола с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,73 (3H, с), 5,53 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,10-7,38 (4H, м), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 23

1-(2,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(2,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (200 мкл) добавляют к раствору 2,5-дифторбензальдегида (400 мкл) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (0,72 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,174 г) добавляют к раствору остатка в метаноле (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,31 (2H, д, J=5,6 Гц), 5,56 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,80 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,07-7,35 (3H, м), 7,44 (1H, д, J=1,8 Гц).

b) 1-(2,5-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляют к смеси N3-(2,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (300 мг) и триметилортоацетата (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в сухой атмосфере при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (249 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,56 (2H, с), 6,85-7,03 (1H, м), 7,16-7,42 (2H, м), 8,30-8,58 (2H, м).

c) 1-(2,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(2,5-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (101 мг), фосфата калия (331 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,082 мл), йодида меди (I) (49,4 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (131 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,72 (3H, с), 5,59 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,91-7,02 (1H, м), 7,17-7,42 (2H, м), 7,94 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 24

1-(3-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-(метоксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (251 мг), 2-метоксиуксусной кислоты (86 мг), ТГФ (4 мл), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (0,58 мл) и ДИПЭА (0,35 мл) нагревают при микроволновом облучении при 200°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (232 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,31 (3H, с), 4,72 (2H, с), 5,58 (2H, с), 6,98 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,03-7,18 (2H, м), 7,39 (1H, тд, J=8,0, 6,1 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,60 (1H, д, J=1,9 Гц).

b) 1-(3-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-(метоксиметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (226 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (110 мг), фосфата калия (362 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (81 мг), йодида меди (I) (54,2 мг) и ТГФ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и 28% водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (73,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,35 (3H, с), 3,68 (3H, с), 4,79 (2H, с), 5,61 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,01-7,22 (3H, м), 7,35-7,47 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=3,1 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,51 (1H, с), 8,63 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 27

5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-

N-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

a) 6-(4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиримидина (155 мг) и оксихлорида фосфора (4,5 мл) перемешивают в атмосфере азота при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат) и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (112 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,64 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,96-7,07 (3H, м), 7,14 (1H, тд, J=8,5, 2,2 Гц), 7,39 (1H, тд, J=8,0, 6,1 Гц), 8,24 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,75 (1H, с).

b) 5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-N-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин

Смесь 6-(4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (95 мг) и метиламина (2M в растворе ТГФ) (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 120°C в течение 3 часов. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат) и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (42,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (3H, с), 2,71 (3H, д, J=4,5 Гц), 5,47 (1H, д, J=4,5 Гц), 5,57 (2H, с), 6,62 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,04-7,19 (3H, м), 7,36-7,46 (1H, м), 7,68 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,29 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 28

1-(2-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(2-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

В атмосфере азота, смесь 2-фторбензальдегида (0,792 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г), ТГФ (100 мл) и уксусной кислоты (0,487 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 13 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Метанол (100 мл) добавляют к смеси боргидрида натрия (0,402 г) и ТГФ (100 мл) при 0°C. Полученный раствор остатка в ТГФ (300 мл) добавляют в реакционную смесь при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C для остановки реакции, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ4,30 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,46-5,60 (1H, м), 5,79 (2H, с), 6,70 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,12-7,52 (5H, м).

b) 1-(2-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (300 мкл) добавляют к смеси N3-(2-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (500 мг) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (400 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,53 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,94-7,48 (4H, м), 8,37 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-(2-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-

d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(2-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (81 мг), фосфата калия (347 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (93 мг), йодида меди (I) (62,2 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, и нерастворимые вещества удаляют. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и промывают этанолом с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ2,61 (3H, с), 3,71 (3H, с), 5,61 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,00-7,47 (4H, м), 7,94 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,46-8,58 (2H, м).

Пример 31

1-(2,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(2,4-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 2,4-дифторбензальдегида (0,237 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (392,4 мг), ТГФ (8 мл) и уксусной кислоты (0,482 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (158 мг) добавляют к раствору остатка в метаноле (8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (493 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,27 (2H, д, J=5,5 Гц), 5,52 (1H, т, J=5,6 Гц), 5,78 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,08

(1H, тдд, J=8,5, 2,6, 0,9 Гц), 7,26 (1H, ддд, J=10,5, 9,4, 2,6 Гц), 7,36-7,47 (2H, м).

b) 1-(2,4-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси N3-(2,4-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (492,8 мг) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (350 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,54 (2H, с), 7,02-7,21 (2H, м), 7,26-7,36 (1H, м), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(2,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(2,4-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (156,9 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (66,8 мг), фосфата калия (259 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (69,5 мг), йодида меди (I) (46,6 мг) и ТГФ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола и ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (82 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,74 (3H, с), 5,58 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,04-7,24 (2H, м), 7,29-7,39 (1H, м), 7,94 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,23 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51

(1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 32

1-(3-хлорбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3-хлорбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3-хлорбензальдегида (0,234 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (374,1 мг), ТГФ (8 мл) и уксусной кислоты (0,23 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (151 мг) добавляют к раствору остатка в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (394 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,30 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,67 (1H, т, J=5,8 Гц), 5,78 (2H, с), 6,65 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,29-7,34 (2H, м), 7,35-7,44 (3H, м).

b) 1-(3-хлорбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси N3-(3-хлорбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (393,8 мг) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (298 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,53 (2H, с), 6,97-7,04 (1H, м), 7,24-7,27 (1H, м), 7,35-7,40 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-(3-хлорбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-хлорбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (129,3 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (52,8 мг), фосфата калия (215 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (57,5 мг), йодида меди (I) (38,5 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (51,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,70 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,05-7,12 (1H, м), 7,30 (1H, с), 7,35-7,45 (2H, м), 7,97 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,51 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц).

Пример 33

6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-трифторметокси)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-йод-N3-(3-(трифторметокси)бензил)пиридин-2,3-диамин

Смесь 3-(трифторметокси)бензальдегида (0,336 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (425 мг), ТГФ (10 мл) и уксусной кислоты (0,261 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (171 мг) добавляют к раствору остатка в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при

комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (673 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,35 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,71 (1H, т, J=5,8 Гц), 5,78 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,22-7,28 (1H, м), 7,34 (1H, с), 7,36-7,43 (2H, м), 7,45-7,53 (1H, м).

b) 6-йод-2-метил-1-(3-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси 5-йод-N3-(3-(трифторметокси)бензил)пиридин-2,3-диамина (672,9 мг) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (458 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,58 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,25 (1H, с), 7,28-7,35 (1H, м), 7,44-7,52 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-трифторметокси)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-(3-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (137,5 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (49,7 мг), фосфата калия (202 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (54,2 мг), йодида меди (I) (36,3 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (58,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,68 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,26-7,37 (2H, м), 7,46-7,55 (1H, м), 7,95 (1H, д, J=3,4 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,50 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 34

6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-йод-N3-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2,3-диамин

Смесь 3-(трифторметил)бензальдегида (0,319 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (431 мг), ТГФ (8 мл) и уксусной кислоты (0,264 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (173 мг) добавляют к раствору остатка в метаноле (8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (539 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,39 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,71 (1H, т, J=5,8 Гц), 5,79 (2H, с), 6,69 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,41 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,55-7,69 (3H, м), 7,72 (1H, с).

b) 6-йод-2-метил-1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси 5-йод-N3-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2,3-диамина (538,5 мг) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов.

Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (397 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,63 (2H, с), 7,28 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,53-7,61 (1H, м), 7,63 (1H, с), 7,65-7,71 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (140,5 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (52,7 мг), фосфата калия (214 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (57,5 мг), йодида меди (I) (38,5 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2,5 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (67 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,64 (3H, с), 5,67 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,34 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,56-7,73 (3H, м), 7,95 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,3 Гц).

Пример 35

1-(2,6-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(2,6-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (300 мкл) добавляют к раствору 2,6-дифторбензальдегида (500 мкл) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (0,7 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в

течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,169 г) добавляют к раствору остатка в метаноле (50 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,263 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,24 (2H, д, J=5,1 Гц), 5,33 (1H, т, J=5,1 Гц), 5,78 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,05-7,26 (2H, м), 7,35-7,55 (2H, м).

b) 1-(2,6-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,1 мл) добавляют к смеси N3-(2,6-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (262,8 мг) и триметилортоацетата (4 мл) при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (200 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,58 (2H, с), 7,09-7,26 (2H, м), 7,39-7,58 (1H, м), 8,26-8,34 (1H, м), 8,50 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) 1-(2,6-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(2,6-дифторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (200 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (101

мг), фосфата калия (331 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,082 мл), йодида меди (I) (49,4 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (68,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,79 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,12-7,26 (2H, м), 7,43-7,58 (1H, м), 7,93 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,44-8,60 (2H, м).

Пример 38

1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

а) 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

В сухой атмосфере, смесь N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (5 г), КДИ (4,5 г) и ТГФ (50 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением белого твердого вещества в виде 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она. Смесь полученного твердого вещества и оксихлорида фосфора (50 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ, выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют. Остаток разбавляют ТГФ (100 мл). К смеси

добавляют 2-пропантиолат натрия (1,963 г) при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,73 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ1,45 (6H, д, J=6,8 Гц), 4,05-4,17 (1H, м), 5,43 (2H, с), 6,87 (2H, дд, J=8,4, 2,2 Гц), 7,14-7,28 (1H, м), 8,42 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

b) 1-(3,5-дифторбензил)-2-(изопропилтио)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (203 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (88 мг), фосфата калия (290 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,144 мл), йодида меди (I) (87 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (170 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,49 (6H, д, J=6,8 Гц), 3,75 (3H, с), 4,10-4,25 (1H, м), 5,46 (2H, с), 6,84 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,90-7,02 (2H, м), 7,18-7,30 (1H, м), 7,97 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,52 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

c) 1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

м-Хлорпербензойную кислоту (55,5 мг) добавляют к раствору 1-(3,5-дифторбензил)-2-(изопропилтио)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (60 мг)

в ацетонитриле (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 10 минут и затем добавляют к раствору метоксида натрия (20 мг) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (3H, с), 4,24 (3H, с), 5,30 (2H, с), 6,82 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,02-7,09 (2H, м), 7,15-7,29 (1H, м), 7,93 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с).

Пример 39

1-(3-фторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он

В сухой атмосфере, смесь N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (2,56 г), КДИ (2,5 г) и ТГФ (30 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Смесь гасят водой при комнатной температуре и разбавляют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,02 (2H, с), 7,08-7,22 (3H, м), 7,39 (1H, тд, J=7,9, 6,1 Гц), 7,80 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,12 (1H, д, J=1,8 Гц), 11,87 (1H, с).

b) 2-хлор-1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (2,39 г) и оксихлорида фосфора (20 мл) перемешивают в атмосфере азота при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ,

нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г).

МС: $[M+H]^+$ 388,1.

c) 2-хлор-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-хлор-1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (300 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (150 мг), фосфата калия (493 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,122 мл), йодида меди (I) (73,7 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 90°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (99 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,74 (3H, с), 5,61 (2H, с), 6,86 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,04-7,12 (1H, м), 7,14-7,26 (2H, м), 7,37-7,50 (1H, м), 8,00 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,53 (1H, с), 8,68 (1H, д, J=2,4 Гц).

d) 1-(3-фторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (90 мг) добавляют в 2-хлор-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (90 мг) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают

хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (56,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,72 (3H, с), 4,24 (3H, с), 5,30 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,08-7,23 (3H, м), 7,36-7,48 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, с).

Пример 44

1-(3-(дифторметокси)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3-(дифторметокси)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3-(дифторметокси)бензальдегида (429 мг), 5-йодпиридин-2,3-диамина (451 мг), ТГФ (8 мл) и уксусной кислоты (0,277 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (181 мг) добавляют к раствору остатка в метаноле (8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,30 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,66 (1H, т, J=5,9 Гц), 5,78 (2H, с), 6,66 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,95-7,48 (2H, м), 7,06 (1H, дд, J=8,0, 2,2 Гц), 7,16 (1H, с), 7,37-7,44 (2H, м).

b) 1-(3-(дифторметокси)бензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси N3-(3-(дифторметокси)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (0,66 г) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной

температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,492 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,53 (2H, с), 6,92 (1H, д, J=7,6 Гц), 6,96-7,49 (1H, м), 7,01 (1H, с), 7,11 (1H, дд, J=8,3, 2,2 Гц), 7,35-7,44 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-(3-(дифторметокси)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

1-(3-(дифторметокси)бензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (157,9 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (59,6 мг), фосфата калия (242 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (64,9 мг), йодида меди (I) (43,5 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2,5 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток фракционируют хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% ТФК-содержащая система)) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,70 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,91-7,50 (5H, м), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 48

1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин

a) 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-

2(3H)-он

В сухой атмосфере, смесь N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (2,2 г), КДИ (1,976 г) и ТГФ (150 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Смесь гасят водой при комнатной температуре и разбавляют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,02 (2H, с), 6,99-7,25 (3H, м), 7,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,13 (1H, д, J=1,8 Гц), 11,88 (1H, шс).

b) 2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (2 г) и оксихлорида фосфора (24,13 мл) перемешивают в атмосфере азота при 100°C в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ, нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,58 (2H, с), 6,98 (3H, д, J=6,0 Гц), 8,62 (2H, дд, J=11,5, 1,9 Гц).

c) 2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (980 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (469 мг), фосфата калия (1539 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,381 мл), йодида меди (I) (230 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 90°C в течение 3 часов. Смесь разбавляют водой и водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над

сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (440 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,77 (3H, с), 5,61 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,04-7,26 (3H, м), 8,00 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,47-8,59 (2H, м), 8,64-8,78 (1H, м).

d) 1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин

Смесь 2-хлор-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (120 мг), аммиака (2М в растворе ИПС) (15 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 5 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,70 (3H, с), 5,32 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,91-7,00 (2H, м), 7,14-7,24 (1H, м), 7,30 (2H, с), 7,78 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,85 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,14 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,47 (1H, с).

Пример 68

1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3-фтор-5-(трифторметил)бензальдегида (0,72 мл), 5-йодпиридин-2,3-диамина (1,01 г), ТГФ (10 мл) и уксусной кислоты (0,62 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,406 г)

добавляют к раствору остатка в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,51 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,41 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,71 (1H, т, J=5,7 Гц), 5,80 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,43 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,50-7,64 (3H, м).

b) 1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси N3-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,51 г) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 5,63 (2H, с), 7,19-7,26 (1H, м), 7,45 (1H, с), 7,62-7,70 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (139 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (50 мг), фосфата калия (203 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,06 мл), йодида меди (I) (36,5 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной

температуры, затем разбавляют насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,68 (3H, с), 5,67 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,26 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,50 (1H, с), 7,68 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,96 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,29 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 79

1-(3-хлор-5-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-(3-хлор-5-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 3-хлор-5-фторбензальдегида (0,623 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (0,77 г), ТГФ (10 мл) и уксусной кислоты (0,472 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. К раствору остатка в метаноле (5 мл) добавляют натрия боргидрид (0,31 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,32 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,69 (1H, т, J=5,9 Гц), 5,79 (2H, с), 6,67 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,35 (2H, м), 7,43 (1H, д, J=1,9 Гц).

b) 1-(3-хлор-5-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Концентрированную хлористоводородную кислоту (500 мкл) добавляют к смеси N3-(3-хлор-5-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г) и триметилортоацетата (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,54 (2H, с), 6,92-7,00 (1H, м), 7,06 (1H, с), 7,40 (1H, дт, J=8,7, 2,2 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,53 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-(3-хлор-5-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-хлор-5-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (110,7 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (43,2 мг), фосфата калия (176 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,052 мл), йодида меди (I) (31,5 мг) и ТГФ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (54,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,72 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,98-7,05 (1H, м), 7,10-7,14 (1H, м), 7,42 (1H, дт, J=8,7, 2,1 Гц), 7,97 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,51 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 82

(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

a) (1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

Смесь N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (9 г), гликолевой кислоты (48 г) и ТГФ (9 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 1,5 часов. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексам и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,77 (2H, с), 5,61 (2H, с), 5,79-6,07 (1H, м), 6,81-7,08 (2H, м), 7,12-7,30 (1H, м), 8,33 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,0 Гц).

b) 2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

1H-имидазол (105 мг) и трет-бутилхлордифенилсилан (0,39 мл) добавляют к раствору (1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанола (200 мг) в ДМФ (1,5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (256 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,90 (9H, с), 4,81-5,11 (2H, м), 5,54-5,83 (2H, м), 6,74-6,91 (2H, м), 7,12-7,23 (1H, м), 7,37-7,53 (6H, м), 7,57-7,65 (4H, м), 8,19-8,47 (1H, м), 8,55-8,71 (1H, м).

c) 2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (4,92 г), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (1,2 г), фосфата калия (4,9 г), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (2,76 мл), йодида меди (I) (1,46 г) и ТГФ (72 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и водным раствором аммиака при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,23 г).

МС: $[M+H]^+$ 661,2

d) (1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

ФТБА (1М в растворе ТГФ) (0,239 мл) добавляют к раствору 2-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (105 мг) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (44,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,67 (3H, с), 4,66-4,96 (2H, м), 5,46-5,74 (2H, м), 5,82-6,09 (1H, м), 6,64-6,89 (1H, м), 6,93-7,09 (2H, м), 7,13-7,33 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,16-8,32 (1H, м), 8,51 (2H, с).

Пример 96

1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-йодпиридин-2,3-диамин

Смесь 6-фторпиколинальдегида (2,97 г), 5-йодпиридин-2,3-диамина (5,08 г), ТГФ (50 мл) и уксусной кислоты (3,12 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор

гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. К раствору остатка в метаноле (5 мл) добавляют натрия боргидрид (2,044 г) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,72 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,34 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,77-5,89 (3H, м), 6,63 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,06 (1H, дд, J=8,1, 2,4 Гц), 7,30 (1H, дд, J=7,4, 2,4 Гц), 7,41 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,89-8,04 (1H, м).

b) 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь N3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1,09 г), уксусной кислоты (0,218 мл), ДМАП (0,019 г), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (2,79 мл), ДИПЭА (1,106 мл) и ТГФ (12 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 180°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,71 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (3H, с), 5,59 (2H, с), 7,12 (1H, дд, J=8,2, 2,5 Гц), 7,28 (1H, дд, J=7,3, 2,4 Гц), 8,01 (1H, кв, J=8,2 Гц), 8,40 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,50 (1H, д, J=1,9 Гц).

c) 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (149,5 мг), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-

d]пиримидина (63,6 мг), фосфата калия (259 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,128 мл), йодида меди (I) (77 мг) и ТГФ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 120°C в течение 2 часов. Смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 3,70 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,13 (1H, дд, J=8,0, 2,4 Гц), 7,31 (1H, дд, J=7,2, 2,4 Гц), 7,95 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,98-8,08 (1H, м), 8,26 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,50 (1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 98

1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он

В атмосфере азота, смесь N3-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (4,62 г), КДИ (4,35 г) и ТГФ (50 мл) перемешивают в течение ночи при 60°C. Смесь разбавляют ТГФ, последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (3,89 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,09 (2H, с), 7,09 (1H, дд, J=8,1, 2,3 Гц), 7,25 (1H, дд, J=7,4, 2,3 Гц), 7,78 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,92-8,03 (1H, м), 8,13 (1H, д, J=1,8 Гц), 11,86 (1H, с).

b) 2-хлор-1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (3,88 г) и оксихлорида фосфора (50 мл) перемешивают в атмосфере азота при 100°C в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток

нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом/ТГФ. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) и промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,36 г).

МС: [M+H]+ 388,9

c) 2-хлор-1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-хлор-1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,18 г), 4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидина (0,589 г), фосфата калия (1,934 г), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,864 г), йодида меди (I) (0,578 г) и ТГФ (15 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 95°C в течение 90 минут. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг).

МС: [M+H]+ 410,2

d) 1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (0,2 мл) добавляют в 2-хлор-1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (380 мг) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) и ВЭЖХ (C18, подвижная фаза:

вода/ацетонитрил (0,1% ТФК-содержащая система)) и промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (56,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,73 (3H, с), 4,19 (3H, с), 5,39 (2H, с), 6,80 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,1, 2,4 Гц), 7,25 (1H, дд, J=7,4, 2,2 Гц), 7,91 (1H, д, J=3,1 Гц), 7,96-8,09 (2H, м), 8,40 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,49 (1H, с).

Пример 102

1-(3-фторбензил)-6-(7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин

Смесь 7-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1 г), метанола (20 мл) и метоксида натрия (28% раствор в метаноле) (1,817 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 10 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) и хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,113 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,97 (3H, с), 6,48 (1H, дд, J=3,1, 2,1 Гц), 6,73 (1H, д, J=5,4 Гц), 7,42-7,49 (1H, м), 8,18 (1H, д, J=5,4 Гц), 11,45 (1H, шс).

b) 1-(3-фторбензил)-6-(7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (400 мг), 7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (194 мг), фосфата калия (730 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (190 мг), йодида меди (I) (125 мг) и ТГФ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 130°C в течение 3 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (154 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 3,55 (3H, с), 5,56 (2H, с), 6,76 (1H, д, J=3,3 Гц), 6,80 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,98 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,02-7,10 (1H, м), 7,11-7,21 (1H, м), 7,36-7,48 (1H, м), 7,72 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,29 (1H, д, J=5,5 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 105

1-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

a) 7-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

Смесь 7-хлор-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (300 мг), метанола (5 мл) и метоксида натрия (555 мг) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 часов и при 150°C в течение 8 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат) и кристаллизуют из этилацетата/гексана с получением указанного в заголовке соединения (93 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,03 (3H, с), 6,91 (1H, д, J=5,1 Гц), 8,19 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=5,1 Гц), 13,55 (1H, шс).

b) 1-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (224 мг), 7-метокси-1H-пирроло[4,3-b]пиридина (100 мг), фосфата калия (409 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (106 мг), йодида меди (I) (69,7 мг) и ТГФ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 4 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают

хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и кристаллизуют из этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (41,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,69 (3H, с), 5,59 (2H, с), 6,97 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,03 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,05-7,11 (1H, м), 7,12-7,21 (1H, м), 7,37-7,48 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,48 (1H, д, J=5,2 Гц), 8,53 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 110

1-(3-фторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 3-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин

Гидрид натрия (60%, масло) (0,846 г) добавляют к смеси 3-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (2,5 г) и ДМФ (25 мл) при 0°C. Смесь перемешивают в течение 5 минут и 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (3,75 мл) затем добавляют к смеси при 0°C. Смесь перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,42 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,14--0,07 (9H, м), 0,76-0,88 (2H, м), 3,52 (2H, дд, J=8,5, 7,6 Гц), 5,60 (2H, с), 6,81 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,56 (1H, с).

b) 3-метокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин

Смесь 3-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (1 г), N-метил-2-пирролидона (10 мл) и метоксида натрия (28% раствор в метаноле) (0,68 г) перемешивают при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в воду и

экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,693 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,17--0,07 (9H, м), 0,76-0,90 (2H, м), 3,46-3,61 (2H, м), 3,96 (3H, с), 5,56 (2H, с), 6,64 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,70 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,13 (1H, с).

c) 3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин

ТФК (3 мл) добавляют в 3-метокси-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин (1,02 г) при комнатной температуре. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют этанол и аммиак (28% в водном растворе) при 0°C. В сухой атмосфере, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают водой и ИПЭ и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,461 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,92 (3H, с), 6,54 (1H, дд, J=3,5, 0,9 Гц), 7,49-7,54 (1H, м), 8,06 (1H, с), 11,79 (1H, шс).

d) 1-(3-фторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (222 мг), 3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (90 мг), фосфата калия (384 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,104 мл), йодида меди (I) (63,2 мг) и ТГФ (5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) и распыляют с этилацетатом с получением указанного в заголовке

соединения (71,9 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 3,74 (3H, с), 5,62 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=3,8 Гц), 6,94-7,20 (3H, м), 7,33-7,45 (1H, м), 8,07 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,19 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,81 (1H, д, J=2,4 Гц).

Пример 134

1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол

a) 1-(5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанон

Смесь хлор(2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропил-1,1′-бифенил)[2-(2′-амино-1,1′-бифенил)]палладия (II) (0,31 г), фторида цезия (4,33 г), 3-хлор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразина (3,68 г), трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,8 мл) и ДМЭ (40 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 80°C в течение 3 часов. Смесь выливают в водный раствор фторида калия, нерастворимые вещества удаляют и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором фторида калия и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан). Полученный остаток (3,86 г) разбавляют метанолом (100 мл)/хлористоводородной кислотой (2N в водном растворе) (25 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,05 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ -0,16--0,09 (9H, м), 0,80-0,91 (2H, м), 2,71 (3H, с), 3,53-3,64 (2H, м), 5,72 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=3,7 Гц), 8,38 (1H, д, J=3,7 Гц), 9,05 (1H, с).

b) 1-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол моно-ТФК соль

Натрия боргидрид (0,398 г) добавляют к смеси 1-(5-((2-

(триметилсилил)этокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанона (3,05 г) и метанола (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь выливают в хлористоводородную кислоту (0,1N в водном растворе) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Смесь остатка и ТФК (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют этанолом/аммиака (28% в водном растворе). Смесь перемешивают при 60°C в течение 15 минут и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,22 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (3H, д, J=6,5 Гц), 4,87 (1H, кв, J=6,5 Гц), 5,37 (1H, шс), 6,58 (1H, дд, J=3,6, 1,8 Гц), 6,86-7,34 (1H, м), 7,79 (1H, дд, J=3,5, 2,8 Гц), 8,53 (1H, с), 11,89 (1H, шс).

c) 1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол

Смесь 1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (707 мг), 1-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола моно-ТФК соли (400 мг), фосфата калия (919 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,249 мл), йодида меди (I) (151 мг) и ТГФ (8 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водным раствором хлорида аммония и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,49 (6H, д, J=6,8 Гц), 4,11-4,25 (1H, м), 4,84 (1H, дд, J=6,5, 4,8 Гц), 5,44-5,60 (3H, м), 6,89-7,02 (3H, м), 7,17-7,29 (1H, м),

8,33 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,69 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=2,4 Гц).

d) 1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол

Метахлорпербензойную кислоту (0,73 г) добавляют к смеси 1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (1,18 г) и ацетонитрила (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов и метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (1,5 мл) добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,53 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (3H, д, J=6,5 Гц), 4,24 (3H, с), 4,77-4,89 (1H, м), 5,35 (2H, с), 5,50 (1H, д, J=4,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,02-7,12 (2H, м), 7,16-7,27 (1H, м), 8,29 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64-8,71 (2H, м).

Пример 158

(R)-1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол (оптический изомер)

Рацемат 1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (553,5 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (LA005), 20 мм ВД × 250 мм Д, производства Daicel Chemical Industries Ltd, подвижная фаза: CO_2/этанол (содержащая 0,3% диэтиламина)=700/300) и кристаллизуют из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,219 г) с меньшим временем удержания.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (3H, д, J=6,5 Гц), 4,24

(3H, с), 4,75-4,93 (1H, м), 5,35 (2H, с), 5,50 (1H, д, J=4,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,01-7,11 (2H, м), 7,16-7,27 (1H, м), 8,29 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64-8,70 (2H, м).

Пример 159

(S)-1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол (оптический изомер)

Рацемат 1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (553,5 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (LA005), 20 мм ВД × 250 мм Д, производства Daicel Chemical Industries Ltd, подвижная фаза: CO_2/этанол (содержащая 0,3% диэтиламина)=700/300) и кристаллизуют из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,197 г) с большим временем удержания.

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,39 (3H, д, J=6,5 Гц), 4,24 (3H, с), 4,78-4,90 (1H, м), 5,35 (2H, с), 5,50 (1H, д, J=4,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=3,9 Гц), 7,01-7,11 (2H, м), 7,16-7,27 (1H, м), 8,29 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,66-8,69 (2H, м).

Пример 160

1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол (оптический изомер)

а) 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

В сухой атмосфере, смесь N3-(3-фторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (5 г), КДИ (4,75 г) и ТГФ (50 мл) перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасят водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества 1-(3-фторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он. Смесь

полученного твердого вещества и оксихлорида фосфора (50 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ, выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют. Остаток разбавляют ТГФ (100 мл). К смеси добавляют 2-пропантиолат натрия (2,066 г) при 0°C. В атмосфере азота, смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом. Нерастворимые вещества удаляют, и смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,87 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,45 (6H, д, J=6,8 Гц), 4,05-4,16 (1H, м), 5,42 (2H, с), 6,93 (1H, д, J=7,7 Гц), 7,00-7,19 (2H, м), 7,34-7,44 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,51 (1H, д, J=1,9 Гц).

b) 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол

Смесь 1-(3-фторбензил)-6-йод-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1017 мг), 1-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола моно-ТФК соли (600 мг), фосфата калия (1378 мг), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (0,374 мл), йодида меди (I) (227 мг) и ТГФ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,49 (6H, д, J=6,8 Гц), 4,10-4,26 (1H, м), 4,72-4,91 (1H, м), 5,41-5,56 (3H, м), 6,93 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,02-7,24 (3H, м), 7,35-

7,48 (1H, м), 8,33 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,68 (1H, с), 8,83 (1H, д, J=2,3 Гц).

c) 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол (оптический изомер)

Метахлорпербензойную кислоту (0,79 г) добавляют к смеси 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-(изопропилтио)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (1,24 г), ДМФ (5 мл) и этилацетата (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют ТГФ (20 мл) и метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (2,8 мл) добавляют при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола. Рацемат 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (688 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (S90ASHSCZ-RA001), 30 мм ВД × 250 мм Д, производства Daicel Chemical Industries Ltd, подвижная фаза: CO_2/этанол=800/200) и соединение с меньшим временем удержания перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (335 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (3H, д, J=6,5 Гц), 4,24 (3H, с), 4,84 (1H, дд, J=6,5, 4,8 Гц), 5,34 (2H, с), 5,50 (1H, д, J=4,8 Гц), 6,91 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,10-7,25 (3H, м), 7,36-7,46 (1H, м), 8,28 (1H, д, J=3,8 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64-8,70 (2H, м).

Пример 161

1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол (оптический изомер)

Рацемат 1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанола (688 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (S90ASHSCZ-RA001), 30 мм ВД × 250 мм Д, производства Daicel Chemical Industries Ltd, подвижная фаза: CO_2/этанол=800/200) и соединение с большим временем удержания перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (309 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,40 (3H, д, J=6,4 Гц), 4,24 (3H, с), 4,79-4,90 (1H, м), 5,34 (2H, с), 5,50 (1H, д, J=4,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=3,8 Гц), 7,08-7,25 (3H, м), 7,40 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=4,0 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,64-8,70 (2H, м).

Пример 162

1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Раствор 5-бромпиридин-2,3-диамина (83,5 г) в уксусной кислоте (500 мл) нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток распыляют с ИПЭ и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (93 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,51-2,53 (3H, м), 8,12 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,2 Гц), 12,96 (1H, шс).

b) 6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Гидроксид калия (2,381 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (3 г), 1-(бромметил)-3,5-дифторбензола (2,014 мл) и ТГФ (40 мл) при 60°C. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) и кристаллизуют из этанола/ИПЭ. Полученный осадок собирают фильтрацией и промывают ИПЭ с

получением указанного в заголовке соединения (2,000 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 5,55 (2H, с), 6,82-6,93 (2H, м), 7,20 (1H, тт, J=9,4, 2,2 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,43 (1H, д, J=2,2 Гц).

c) 1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (400 мг), бис(пинаколато)диборона (468 мг), комплекса дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (108 мг), ацетата калия (452 мг), ТГФ (9 мл) и ДМСО (0,9 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, и нерастворимые вещества удаляют фильтрацией через Целит. Фильтрат выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток собирают фильтрацией и промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (387 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31 (12H, с), 2,57 (3H, с), 5,65 (2H, с), 6,71-6,85 (2H, м), 7,19 (1H, тт, J=9,3, 2,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,60 (1H, д, J=1,5 Гц).

d) Этил 4-оксо-1,4-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

Смесь 1H-пиррол-1-амин (9,62 мл) и диэтил (этоксиметилен)малоната (30 мл) перемешивают при 125°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляют дифениловым эфиром (40 мл), и полученную смесь перемешивают при 200°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (15,97 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 4,37 (2H, кв, J=7,1 Гц), 6,85 (1H, дд, J=4,4, 2,5 Гц), 6,99 (1H, дд, J=4,4, 1,6 Гц), 7,97 (1H, дд, J=2,6, 1,6 Гц), 8,32 (1H, с), 12,11 (1H, шс).

e) 4-оксо-1,4-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоновая

кислота

Смесь этил 4-оксо-1,4-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилата (15,9 г), 8N водного раствора гидроксида натрия (40 мл) и этанола (150 мл) нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. К остатку добавляют 6N хлористоводородную кислоту (65 мл) и воду. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой с получением указанного в заголовке соединения (13,40 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,80 (1H, дд, J=4,4, 2,6 Гц), 6,89 (1H, дд, J=4,4, 1,6 Гц), 7,89 (1H, дд, J=2,6, 1,6 Гц), 8,26 (1H, с).

f) Пирроло[1,2-b]пиридазин-4(1H)-он

Смесь 4-оксо-1,4-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоновой кислоты (13,0 г) и ДМСО (50 мл) перемешивают в атмосфере азота при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,27 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 5,99 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,56 (1H, дд, J=4,3, 1,7 Гц), 6,69 (1H, дд, J=4,2, 2,6 Гц), 7,71 (1H, дд, J=2,6, 1,7 Гц), 7,89 (1H, д, J=5,3 Гц), 11,37 (1H, с).

g) 4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин

Карбонат цезия (5,90 г) добавляют к раствору пирроло[1,2-b]пиридазин-4(1H)-она (2,00 г) и йодметана (1,1 мл) в ТГФ (15 мл) и ДМФ (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,846 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,98 (3H, с), 6,21 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,53 (1H, дд, J=4,3, 1,7 Гц), 6,72 (1H, дд, J=4,2, 2,7 Гц), 7,76 (1H, дд, J=2,6, 1,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=5,4 Гц).

h) 5,7-дибром-4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин

1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (3,54 г) добавляют к раствору 4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазина (1,83 г) в ТГФ (50 мл) при 0°С. Смесь перемешивают при 0°С в течение 0,5 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,54 г).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,99 (3Н, с), 6,37 (1Н, д, J=5,6 Гц), 7,07 (1Н, с), 8,23 (1Н, д, J=5,6 Гц).

i) 5-бром-4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин

N-бутиллитий (1,6М в растворе гексана) (7,1 мл) добавляют по каплям к раствору 5,7-дибром-4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазина (3,52 г) в ТГФ (70 мл) при -78°С. Смесь перемешивают в атмосфере азота при -78°С в течение 0,5 часов. Воду добавляют в реакционную смесь при -78°С, и температуру повышают до комнатной температуры, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,501 г).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,96 (3Н, с), 6,25 (1Н, д, J=5,6 Гц), 6,81 (1Н, дд, J=2,9, 0,3 Гц), 7,79 (1Н, д, J=2,9 Гц), 8,07 (1Н, д, J=5,5 Гц).

j) 1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-бром-4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазина (80 мг), 1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина (107 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,5 мл) и ДМЭ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 110°С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют ТГФ. Нерастворимые вещества удаляют фильтрацией через Целит и промывают ТГФ. Фильтрат

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат). Полученный продукт собирают фильтрацией и промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (54 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,59 (3H, с), 3,67 (3H, с), 5,57 (2H, с), 6,24 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,81-6,96 (3H, м), 7,21 (1H, тт, J=9,4, 2,3 Гц), 7,88 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,08 (1H, д, J=5,4 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 175

1-(3-фторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Смесь пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (14 г), ДИПЭА (18,1 мл), N,N-диметилбензоламина (12,56 г), фосфорилхлорида (42,6 мл) и толуола (300 мл) перемешивают при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Метоксид натрия (28% раствор в метаноле) (140 г) добавляют в суспензию остатка и ТГФ (100 мл) при комнатной температуре. Смесь промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,09 (3H, с), 6,73-6,91 (2H, м), 7,94 (1H, дд, J=2,5, 1,6 Гц), 8,19 (1H, с).

b) 5,7-дибром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

NBS (28,6 г) добавляют к раствору 4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (12 г) в ТГФ (200 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 часа и при 50°C в течение 1 часа. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают

водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (22,5 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,10 (3H, с), 7,22 (1H, с), 8,33 (1H, с).

c) 5-бром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

N-бутиллитий (1,6М в растворе гексана) (64,1 мл) добавляют к раствору 5,7-дибром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (22,5 г) в ТГФ (450 мл) при -78°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при -78°C в течение 30 минут. Воду добавляют в реакционную смесь при -78°C и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток промывают гексан с получением указанного в заголовке соединения (14,5 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,09 (3H, с), 6,96 (1H, д, J=3,0 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,19 (1H, с).

d) 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Раствор 5-бромпиридин-2,3-диамина (83,5 г) в уксусной кислоте (500 мл) нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток распыляют с ИПЭ и сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (93 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,51-2,53 (3H, м), 8,12 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,2 Гц), 12,96 (1H, шс).

e) 6-бром-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Гидроксид калия (1,984 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (2,5 г), 3-фторбензилбромида (1,735 мл) и ТГФ (30 мл) при 60°C. Смесь перемешивают в течение ночи при 60°C. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем

(этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 5,51 (2H, с), 6,93-7,19 (3H, м), 7,31-7,44 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц).

f) 1-(3-фторбензил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (412 мг), комплекса дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (107 мг), бис(пинаколато)диборона (667 мг), ацетата калия (391 мг), ТГФ (5 мл) и ДМСО (0,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 120°C в течение 40 минут. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (108 мг).

МС, найдено: 286,1.

g) 1-(3-фторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-бром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (52 мг), 1-(3-фторбензил)-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (108 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (14 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,215 мл) и ДМЭ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) и остаток промывают этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (12 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,60 (3H, с), 3,80 (3H, с), 5,58 (2H, с), 6,96 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,01-7,09 (2H, м), 7,15 (1H, тд, J=8,8, 3,0 Гц), 7,42 (1H, тд, J=8,0, 6,0 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,21 (1H, с), 8,57 (1H, д,

J=2,1 Гц).

Пример 176

(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

a) 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин

Смесь 5-бром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (10 г), комплекса дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (3,58 г), бис(пинаколато)диборона (17,82 г), ацетата калия (17,21 г), ТГФ (70 мл) и ДМСО (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 120°C в течение 30 минут. Смесь гасят насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с диол силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,96 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,30 (12H, с), 4,06 (3H, с), 6,90-7,01 (1H, м), 7,86-7,96 (1H, м), 8,24 (1H, с).

b) (1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

Смесь N3-(3,5-дифторбензил)-5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г), гликолевой кислоты (5 г) и ТГФ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2,5 часов. Смесь разбавляют этилацетат и водой, нейтрализуют 8N водным раствором гидроксида натрия, подщелачивают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и Хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,65 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,77 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,61 (2H, с), 5,84-5,95 (1H, м), 6,91-7,04 (2H, м), 7,19 (1H, тт,

J=9,3, 2,4 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц).

c) (1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол

Смесь (1-(3,5-дифторбензил)-6-йод-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанола (0,915 г), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (2 г), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (0,137 г), карбоната цезия (2М в водном растворе) (3,05 мл) и ДМЭ (14 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 3,79 (3H, с), 4,83 (2H, д, J=3,0 Гц), 5,65 (2H, с), 5,91 (1H, шс), 6,95-7,09 (3H, м), 7,15-7,29 (1H, м), 8,02-8,10 (2H, м), 8,22 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=1,9 Гц).

Пример 179

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Уксусную кислоту (0,4 мл) добавляют к раствору 2-метил-2H-пиразол-3-карбальдегида (0,8 г) и 5-бромпиридин-2,3-диамина (1 г) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Натрия боргидрид (300 мг) добавляют к раствору остатка в ТГФ (20 мл)/метанол (50 мл) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно

промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением бледно-желтого твердого вещества 5-бром-N3-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пиридин-2,3-диамина (0,38 г). Смесь полученного бледно-желтого твердого вещества (300 мг), уксусной кислоты (0,1 мл), ДМАП (10 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (0,938 мл), ДИПЭА (0,464 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 200°C в течение 2 часов. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (188 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 3,81 (3H, с), 5,63 (2H, с), 5,70 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,30 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (61 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (151 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (11 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,2 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (33 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,60 (3H, с), 3,83 (3H, с), 3,86 (3H, с), 5,65 (2H, с), 5,72 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,03 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,02-8,08 (2H, м), 8,21 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 186

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) трет-бутил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетат

Гидрид натрия (60%, масло) (15,09 г) добавляют к раствору 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (40 г) в ДМФ (300 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут, и трет-бутилхлорацетат (40,6 мл) затем добавляют к смеси. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакцию останавливают уксусной кислотой (20 мл) и водой при 0°C, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении для снижения количества наполовину. Осадок собирают фильтрацией и промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (21,11 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,43 (9H, c), 2,49 (3H, c), 5,15 (2H, c), 8,33 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол

Раствор трет-бутил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетата (3,00 г) в ТФК (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла. Смесь полученного коричневого масла, пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (14,40 мл), (Z)-N'-гидроксиацетимидамида (1,00 г), ДИПЭА (8 мл) и этилацетата (10 мл) перемешивают при 80°C в течение 4 часов. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,980 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,28 (3H, c), 2,58 (3H, c), 5,97 (2H, c), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (680 мг), 5-((6-бром-2-метил-

1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-оксадиазола (576 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (105 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (2,336 мл) и ДМЭ (14 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество перекристаллизовывают из ТГФ/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (310 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,29 (3H, с), 2,63 (3H, с), 3,94 (3H, с), 6,00 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14-8,30 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 191

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

а) 5-бром-N3-(тиазол-2-илметил)пиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (0,4 мл) добавляют к раствору 2-тиазолкарбоксиальдегида (1,553 мл) и 5-бромпиридин-2,3-диамина (3 г) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (4 г) добавляют к раствору остатка в ТГФ (20 мл)/метанол (50 мл) при 0°C, и смесь перемешивают в течение 10 минут. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,32 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,65 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,81 (2H, с), 6,13 (1H, т, J=5,9 Гц), 6,66 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,34

(1H, д, J=2,1 Гц), 7,63 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,77 (1H, д, J=3,3 Гц).

b) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)тиазол

Смесь 5-бром-N3-(тиазол-2-илметил)пиридин-2,3-диамина (620 мг), уксусной кислоты (0,162 мл), ДМАП (20 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (1,918 мл), ДИПЭА (843 мг) и ТГФ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 200°C в течение 2 часов. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (540 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 5,92 (2H, с), 7,70-7,81 (2H, м), 8,37-8,45 (2H, м).

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)тиазола (100 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (125 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,3 мл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (47 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 3,88 (3H, с), 5,93 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,73 (1H, д, J=3,3 Гц), 7,80 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 193

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол

Гидроксид калия (2,00 г) добавляют к раствору 6-бром-2-

метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (5,80 г), 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (3,70 г) и ЙТБА (1,01 г) в ТГФ (80 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,550 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,47 (3H, с), 2,61 (3H, с), 5,86 (2H, с), 8,36 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (550 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-оксадиазола (450 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (50 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (1,3 мл) и ДМЭ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата/этанола/гептана с получением указанного в заголовке соединения (255 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,47 (3H, с), 2,66 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,88 (2H, с), 7,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 199

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксадиазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 4-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол

Гидроксид калия (0,287 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-

1H-имидазо[4,5-b]пиридину (0,361 г), 4-(бромметил)-2-метилоксазолу (0,30 г) и ТГФ (10 мл) при 60°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,124 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,32 (3H, с), 2,67 (3H, с), 5,33 (2H, с), 8,09 (1H, с), 8,34-8,37 (1H, м), 8,37-8,40 (1H, м).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксадиазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (120 мг), 4-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазола (79,5 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (13 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,200 мл) и ДМЭ (3,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 15 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (57,9 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,33 (3H, с), 2,71 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,34 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,12 (1H, с), 8,17 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,52 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 203

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-йод-N3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридин-2,3-диамин

Смесь 1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (0,516 г) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г), уксусной кислоты (0,256 мл) и ТГФ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 21

часа. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют ТГФ и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Натрия боргидрид (0,485 г) добавляют к раствору остатка в ТГФ (40 мл)/метанол (10 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию останавливают водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония при комнатной температуре, и смесь подщелачивают и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,325 г).

МС: [M+H]+ 330,1.

b) 6-йод-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-йод-N3-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридин-2,3-диамина (325,1 мг), уксусной кислоты (0,075 мл), ДМАП (18 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7М в растворе этилацетата) (0,99 мл), ДИПЭА (0,346 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

МС: [M+H]+ 354,0.

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (81 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (175 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (12 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,195 мл) и ДМЭ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в

течение 1 часа. Растворитель отгоняют, остаток затем очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (31,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (3H, c), 3,76 (3H, c), 3,95 (3H, c), 5,41 (2H, c), 6,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,62 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1H, c), 8,52 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 204

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-йод-N3-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиридин-2,3-диамин

Смесь 2-метилтиазол-4-карбальдегида (390 мг) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (770 мг), уксусной кислоты (0,198 мл) и ТГФ (15 мл) перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 21 часа. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при 0°C и экстрагируют ТГФ и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. Натрия боргидрид (311 мг) добавляют к раствору остатка в ТГФ (40 мл)/метаноле (10 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию останавливают водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония при комнатной температуре и смесь подщелачивают и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (708 мг).

МС: [M+H]+ 347,1.

b) 4-((6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилтиазол

Смесь 5-йод-N3-((2-метилтиазол-4-ил)метил)пиридин-2,3-

диамина (300 мг), уксусной кислоты (0,075 мл), ДМАП (16 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7М в растворе этилацетата) (0,868 мл), ДИПЭА (0,304 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°С в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (265 мг).

МС: [M+H]+ 370,9.

с) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-((6-йод-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилтиазола (94 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (175 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (13 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,218 мл) и ДМЭ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°С в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, остаток затем очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (57,3 мг).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,58 (3Н, с), 2,71 (3Н, с), 3,93 (3Н, с), 5,51 (2Н, с), 7,04 (1Н, д, J=2,7 Гц), 7,52 (1Н, с), 8,06 (1Н, д, J=2,7 Гц), 8,18 (1Н, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1Н, с), 8,53 (1Н, д, J=2,1 Гц).

Пример 205

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин

а) N-(2-амино-5-йодпиридин-3-ил)оксазол-2-карбоксамид

Смесь 5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г), оксазол-2-карбоновой кислоты (0,482 г), ГАТУ (2,27 г), Et_3N (1,78 мл) и ДМФ (10 мл) перемешивают при 0°С в течение 1 часа и затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым

раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,781 г). Указанное в заголовке соединение применяют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

МС: [M+H]+ 330,9.

b) 5-йод-N3-(оксазол-2-илметил)пиридин-2,3-диамин

Комплекс BH_3-ТГФ (1М в растворе ТГФ) (9 мл) добавляют по каплям к раствору N-(2-амино-5-йодпиридин-3-ил)оксазол-2-карбоксамида (750 мг) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой при комнатной температуре и смесь затем подкисляют HCl (1 N в водном растворе). Смесь перемешивают при 60°C в течение 30 минут. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (153 мг).

МС: [M+H]+ 316,9.

c) 2-((6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)оксазол

Смесь 5-йод-N3-(оксазол-2-илметил)пиридин-2,3-диамина (152,8 мг), уксусной кислоты (0,045 мл), ДМАП (9 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7М в растворе этилацетата) (0,484 мл), ДИПЭА (0,195 мл) и ТГФ (1,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (99 мг).

МС: [M+H]+ 341,0.

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-йод-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-

ил)метил)оксазола (98 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (210 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (16 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,261 мл) и ДМЭ (1,2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°С в течение 1 часа. Растворитель отгоняют, остаток затем очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (44,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,64 (3H, с), 3,95 (3H, с), 5,77 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,22 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 206

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N-(2-амино-5-йодпиридин-3-ил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид

Смесь 5-йодпиридин-2,3-диамина (1 г), 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоновой кислоты (0,54 г), ГАТУ (2,27 г), Et_3N (1,78 мл) и ДМФ (10 мл) перемешивают при 0°С в течение 1 часа и затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,987 г). Указанное в заголовке соединение применяют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

МС: [M+H]+ 344,9.

b) 5-йод-N3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиридин-2,3-диамин

Комплекс BH_3-ТГФ (1М в растворе ТГФ) (11 мл) добавляют по каплям к раствору N-(2-амино-5-йодпиридин-3-ил)-1-метил-1H-

1,2,3-триазол-4-карбоксамида (985 мг) в ТГФ (8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой при комнатной температуре, и смесь затем подкисляют HCl (1N в водном растворе). Смесь перемешивают при 60°C в течение 30 минут. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (682 мг).

МС: [M+H]+ 331,0.

c) 6-йод-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-йод-N3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)пиридин-2,3-диамина (300 мг), уксусной кислоты (0,084 мл), ДМАП (16 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7M в растворе этилацетата) (0,910 мл), ДИПЭА (0,350 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (167 мг).

МС: [M+H]+ 355,0.

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (97 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (200 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,249 мл) и ДМЭ (1 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа и затем перемешивают при 120°C в течение 20 минут.

Растворитель отгоняют, остаток затем очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (59,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,72 (3H, с), 3,97 (3H, с), 3,99 (3H, с), 5,56 (2H, с), 7,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,14 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,23 (1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 207

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазол

Гидроксид калия (3,60 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (4,53 г), 5-(бромметил)-2-метилоксазола (3,76 г) и ТГФ (100 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота в течение ночи при 60°C. Нерастворимые вещества удаляют фильтрацией через фильтр, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,030 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,32 (3H, с), 2,66 (3H, с), 5,57 (2H, с), 7,19 (1H, с), 8,41 (2H, д, J=0,7 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (203 мг), 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилоксазола (140 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (18 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,30 мл) и ДМЭ (3,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (78 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,34 (3H, с), 2,70 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,58 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,21 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20-8,26 (2H, м), 8,54 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 208

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (600 мг) растворяют в ТГФ (20 мл) при 60°C и добавляют гидроксид калия (476 мг) и 2-(бромметил)пиразин (490 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (88,3 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,59 (3H, с), 5,71 (2H, с), 8,34 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,53 (1H, дд, J=2,5, 1,6 Гц), 8,59 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,82 (1H, д, J=1,5 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (82 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15,16 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,3 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем

(метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (45,9 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 3,83 (3H, с), 5,73 (2H, с), 7,03 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,21 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,57-8,62 (2H, м), 8,83 (1H, д, J=1,3 Гц).

Пример 209

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (700 мг) растворяют в ТГФ (20 мл) при 60°C и добавляют гидроксид калия (741 мг), йодид тетрабутиламмония (1829 мг) и гидрохлорид 2-(хлорметил)пиримидина (599 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан), и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (199 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,50 (3H, с), 5,76 (2H, с), 7,45 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,26 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,76 (1H, с), 8,77 (1H, с).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (82 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15,16 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,3 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в

течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (33,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,77 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,45 (1H, т, J=4,9 Гц), 8,01-8,11 (2H, м), 8,20 (1H, с), 8,54 (1H, с), 8,79 (2H, д, J=5,0 Гц).

Пример 210

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

а) 5-йод-N3-(пиридин-4-илметил)пиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (0,6 мл) добавляют к раствору изоникотинальдегида (1,34 г) и 5-йодпиридин-2,3-диамина (2 г) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 21 часа. Смесь концентрируют, насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия добавляют в остаток при 0°C и смесь экстрагируют ТГФ/этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Натрия боргидрид (0,644 г) добавляют к раствору остатка в ТГФ (30 мл)/метаноле (3 мл) при 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Водный раствор хлорида аммония добавляют в реакционную смесь при 0°C, и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (933 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,35 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,76 (1H, т, J=5,9 Гц), 5,81 (2H, с), 6,59 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,32-

7,35 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,49-8,54 (2H, м).

b) 6-бром-2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-йод-N3-(пиридин-4-илметил)пиридин-2,3-диамина (917 мг), уксусной кислоты (0,209 мл), ДМАП (51,5 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (2,98 мл), ДИПЭА (0,982 мл) и ТГФ (15 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (606 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,51 (3H, с), 5,59 (2H, с), 7,05 (2H, д, J=6,0 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,49-8,57 (3H, м).

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (95 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15,16 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,3 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают этилацетат/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (46,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,58 (3H, с), 3,74 (3H, с), 5,63 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,10 (2H, д, J=5,7 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,09 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,20 (1H, с), 8,53-

8,60 (3H, м).

Пример 211

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (600 мг) растворяют в ТГФ (20 мл) при 60°C и добавляют гидроксид калия (635 мг) и 3-(бромметил)пиридин (787 мг). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан), и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (382 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,58 (3H, с), 5,58 (2H, с), 7,36 (1H, ддд, J=7,9, 4,8, 0,8 Гц), 7,52 (1H, дт, J=8,2, 1,9 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,49-8,55 (2H, м).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (82 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15,16 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,3 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения

(49,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,82 (3H, с), 5,61 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,39 (1H, дд, J=7,6, 4,5 Гц), 7,53-7,61 (1H, м), 8,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,21 (1H, с), 8,52 (1H, дд, J=4,7, 1,5 Гц), 8,56 (2H, д, J=1,9 Гц).

Пример 212

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метилизоксазол

Гидроксид калия (1,081 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,361 г), 3-(бромметил)-5-метилизоксазола (1,13 г) и ТГФ (30 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан), и остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (0,819 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,35 (3H, д, J=0,8 Гц), 2,59 (3H, с), 5,58 (2H, с), 6,21 (1H, д, J=0,8 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,42 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (144 мг), 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метилизоксазола (100 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (22 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,330 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают

этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (63,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,35 (3H, с), 2,64 (3H, с), 3,94 (3H, с), 5,59 (2H, с), 6,21 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,16 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,23 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=1,7 Гц).

Пример 213

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилтиазол

Гидроксид калия (0,709 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,893 г), 5-(бромметил)-2-метилтиазола (0,809 г) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,0953 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 2,67 (3H, с), 2,69-2,72 (3H, м), 5,40 (2H, с), 7,52 (1H, с), 7,73 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,1 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (131 мг), 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-2-метилтиазола (95,3 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20,0 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,300 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток промывают этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке

соединения (51,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (3H, с), 2,66 (3H, с), 3,95 (3H, с), 5,73 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,76 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21-8,27 (2H, м), 8,55 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 214

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,2,4-оксадиазол

Гидроксид калия (1,270 г) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,600 г), 3-(хлорметил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (1 г), ЙТБА (2,79 г) и ТГФ (10 мл) при 60°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 2 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,430 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 2,60 (3H, с), 5,73 (2H, с), 8,33 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,43 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (595 мг), 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,2,4-оксадиазола (420 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (45,8 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (2,045 мл) и ДМЭ (12 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Смесь выливают в ледяную воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (171 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,55 (3H, с), 2,66 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,73 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,23 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 215

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метилизоксазол

Гидроксид калия (1,588 г) добавляют к раствору 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (2 г), 5-(бромметил)-3-метилизоксазола (1,8 г) и ЙТБА (3,48 г) в ТГФ при 60°C. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,89 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,18 (3H, с), 2,63 (3H, с), 5,71 (2H, с), 6,38 (1H, с), 8,40-8,42 (1H, м), 8,42-8,46 (1H, м).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метилизоксазола (644,5 мг), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (502 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (129 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (1,825 мл) и ДМЭ (12 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1

часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (138 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,19 (3H, с), 2,66 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,72 (2H, с), 6,40 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21-8,25 (2H, м), 8,57 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 220

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол

Гидроксид калия (600 мг) добавляют к смеси 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (720 мг), 2-(хлорметил)-5-метил-1,3,4-тиадиазола (550 мг), ЙТБА (1254 мг) и ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 часов. Смесь выливают в воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (182 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 2,68 (3H, с), 6,00 (2H, с), 8,39-8,46 (2H, м).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-метил-1,3,4-тиадиазола (80 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (11 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,250 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH

силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этанола/ТГФ/гептана с получением указанного в заголовке соединения (33,5 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 2,67 (3H, с), 3,94 (3H, с), 6,02 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,20-8,25 (2H, м), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 229

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетонитрил

Смесь трет-бутоксида калия (11 г), 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (20 г) и ТГФ (200 мл) перемешивают при 50°C в течение 30 минут. К смеси добавляют по каплям раствор бромацетонитрила (7,00 мл) в ТГФ (20 мл) при 50°C. Смесь перемешивают при 50°C в течение 2 часов и затем охлаждают до 5°C. Смесь разбавляют водой (100 мл) и перемешивают при 5°C в течение 30 минут. Осадок собирают фильтрацией и промывают водой (100 мл) и этилацетатом (50 мл) с получением твердого вещества (13,3 г). Суспензию полученного твердого вещества (13,3 г) в этилацетате (260 мл) перемешивают при 70°C в течение 60 минут. Суспензию охлаждают до 40°C, и осадок затем собирают фильтрацией и промывают этилацетатом (100 мл) с получением указанного в заголовке соединения (7,52 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 5,63 (2H, с), 8,45-8,47 (1H, м), 8,47-8,50 (1H, м).

b) 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)этантиоамид

Диэтилфосфордитиокислоту (3,00 мл) добавляют к раствору 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетонитрила (2,40 г) в ТГФ (40 мл)/воде (4 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 70°C в течение 3 часов. Смесь охлаждают, и остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем

(метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,150 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,50 (3H, с), 5,16 (2H, с), 8,20 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,38 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,51 (1H, шс), 9,94 (1H, шс).

c) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-тиадиазол

N,N-диметилацетамиддиметилацеталь (900 мкл) добавляют к суспензии 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)этантиоамида (1,40 г) в ацетонитриле (50 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 40°C в течение 3 часов и затем концентрируют при пониженном давлении с получением коричневого масла. Пиридин (1,00 мл) добавляют к раствору полученного масла в метаноле (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут и раствор гидроксиламин-O-сульфоновой кислоты (600 мг) в метаноле (15 мл) затем добавляют по каплям к смеси. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Осадок собирают фильтрацией и промывают ИПС и водой с получением указанного в заголовке соединения (644 мг). Фильтрат выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и дважды экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,51 (3H, с), 2,62 (3H, с), 6,08 (2H, с), 8,40-8,42 (1H, м), 8,43-8,45 (1H, м).

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (1867 мг), 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3-метил-1,2,4-тиадиазола (550 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (57,1 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (2,54 мл) и ДМЭ (12 мл)

перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Смесь выливают в ледяную воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (210 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,54 (3H, с), 2,66 (3H, с), 3,86 (3H, с), 6,11 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,15-8,28 (2H, м), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 230

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин ди-ТФК соль

6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (700 мг) растворяют в ТГФ (20 мл) при 60°C и добавляют КОН (742 мг), ЙТБА (123 мг) и гидрохлорид 4-(хлорметил)-1-метил-1H-пиразола (663 мг) при 60°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 часов. Смесь разбавляют водой при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/метанол), полученное твердое вещество затем фракционируют ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% ТФК-содержащая система)), и фракцию концентрируют с получением указанного в заголовке соединения (305 мг).

МС: $[M+H]^+$ 306,0.

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин ди-ТФК соли (200 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-

f][1,2,4]триазина (140 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (21 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,330 мл) и ДМЭ (1,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°С в течение 1 часа и затем перемешивают при 120°С в течение 20 минут. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (90 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,68 (3H, с), 3,75 (3H, с), 3,93 (3H, с), 5,32 (2H, с), 7,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,49 (1H, с), 7,74 (1H, с), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,23 (1H, с), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 231

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазоле-3-карбоксамид

Смесь 5-бромпиридин-2,3-диамина (1,5 г), 1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоновой кислоты (1,02 г), ГАТУ (4,26 г), Et_3N (3,4 мл) и ДМФ (16 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,663 г). Указанное в заголовке соединение применяют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

МС: $[M+H]^+$ 297,0.

b) 5-бром-N3-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин-2,3-диамин

Комплекс BH_3-ТГФ (1М в растворе ТГФ) (7,7 мл) добавляют по каплям к раствору N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамида (662,7 мг) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при

60°C в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой при комнатной температуре, и смесь затем подкисляют HCl (1N в водном растворе). Смесь перемешивают при 60°C в течение 30 минут. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (348 мг).

МС: $[M+H]^+$ 283,1.

c) 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-бром-N3-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)пиридин-2,3-диамина (348 мг), уксусной кислоты (0,09 мл), ДМАП (22 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7M в растворе этилацетата) (1,1 мл), ДИПЭА (0,43 мл) и ТГФ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 160°C в течение 50 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (301 мг).

МС: $[M+H]^+$ 307,0.

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (90 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (120 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (18 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,285 мл) и ДМЭ (1,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 120°C в течение 1 часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,68 (3H, с), 3,80 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,53 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1H, с), 8,42 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 237

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 5-йод-N3-(пиридин-2-илметил)пиридин-2,3-диамин

Уксусную кислоту (0,657 мл) добавляют к раствору пиколинальдегида (0,476 мл) и 5-бромпиридин-2,3-диамина (1,07 г) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливают в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют с получением остатка. К раствору остатка в метаноле (10 мл) добавляют натрия боргидрид (0,431 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в воду и дважды экстрагируют этилацетатом. Органические слои объединяют, затем промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,26 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,37 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,72-5,90 (3H, м), 6,63 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,28 (1H, ддд, J=7,5, 4,8, 1,1 Гц), 7,35 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,40 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,77 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,51-8,58 (1H, м).

b) 6-бром-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-йод-N3-(пиридин-2-илметил)пиридин-2,3-диамина (0,26 г), уксусной кислоты (0,055 мл), ДМАП (4,87 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (0,703 мл), ДИПЭА (0,278 мл) и ТГФ (3 мл) перемешивают при

микроволновом облучении при 180°C в течение 4 часов. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,154 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,56 (3H, с), 5,60 (2H, с), 7,27-7,39 (2H, м), 7,81 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,45-8,50 (2H, м).

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-йод-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (153,6 мг), 4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (127 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (31,1 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,439 мл) и ДМЭ (2 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат), и остаток перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (74,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 3,80 (3H, с), 5,63 (2H, с), 7,04 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,29-7,37 (2H, м), 7,82 (1H, тд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,20 (1H, с), 8,49-8,53 (1H, м), 8,54 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 242

1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) метил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетат

Смесь трет-бутоксида калия (11,1 г), 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (20,0 г) и ТГФ (200 мл) перемешивают при 50°C в течение 20 минут. Метил 2-бромацетат (17,4 г) добавляют к смеси. Смесь перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Реакцию останавливают уксусной кислотой/водой (1/10) при 0°C, и смесь разбавляют этилацетат (100 мл) и насыщенным водным раствором

гидрокарбоната натрия (100 мл). Осадок собирают фильтрацией, и полученное твердое вещество промывают водой (100 мл) и этилацетатом (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (13,10 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,52 (3H, с), 3,73 (3H, с), 5,27 (2H, с), 8,33 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,41 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразид

Суспензию метил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетата (6,43 г) в этаноле (130 мл)/воде (13 мл) перемешивают при 70°C в течение 10 минут. Гидразин моногидрат (10 мл) добавляют к смеси, и смесь перемешивают при 70°C в течение 1 часа и затем перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Осадок собирают фильтрацией и промывают этанолом (30 мл) с получением указанного в заголовке соединения (5,17 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,53 (3H, с), 4,36 (2H, шс), 4,87 (2H, с), 8,22 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 9,49 (1H, шс).

c) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (8,0 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (3,00 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (1,70 г) и дифторуксусной кислоты (500 мкл) в этилацетате (55 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 50°C в течение 20 минут и затем перемешивают при микроволновом облучении при 140°C в течение 60 минут. Нерастворимые вещества удаляют фильтрацией, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (0,730 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 5,99 (2H, с), 7,19-7,73 (1H, м), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

d) 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (900 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (305 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (30 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (850 мкл) и ДМЭ (8 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (3H, с), 3,96 (3H, с), 6,02 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,25-7,69 (1H, м), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21-8,25 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 243

1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол

Карбонат натрия (1,266 г) добавляют к смеси моногидрохлорида гидроксиламина (0,850 г) и воды (5,0 ил) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 10 минут. Затем к смеси добавляют смесь 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетонитрила (2,00 г) и этанола (30 мл), и полученную смесь перемешивают в атмосфере азота при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и разбавляют водой. Нерастворимые вещества собирают фильтрацией и промывают ИПЭ с получением коричневого твердого вещества (1,589 г) 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)-N′-гидроксиацетимидамида. Полученное твердое вещество (500 мг) добавляют к смеси ДИЭА (0,867 мл), 2,2-дифторпропановой

кислоты (140 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (1,477 мл) и этилацетата (4 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,14 (3H, т, J=19,8 Гц), 2,62 (3H, с), 5,88 (2H, с), 8,37 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,1 Гц).

b) 1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 3-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазола (77,0 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (99 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,20 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (19,00 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,14 (3H, т, J=19,8 Гц), 2,67 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,90 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20-8,25 (2H, м), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 250

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол

Смесь трет-бутоксида калия (2,80 г), 6-бром-2-метил-1H-

имидазо[4,5-b]пиридина (5,00 г) и ТГФ (60 мл) перемешивают при 45°C в течение 30 минут. К смеси добавляют ЙТБА (8,71 г) и 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол (5,00 г), и полученную смесь перемешивают при 45°C в течение 1 часа. Смесь нейтрализуют водной уксусной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,094 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,64 (3H, с), 6,00 (2H, с), 8,37 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (100 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазола (94 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (10 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (250 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата/этанола/гептана с получением указанного в заголовке соединения (18,50 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,68 (3H, с), 3,97 (3H, с), 6,02 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,19-8,27 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 252

1-((5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-этил-1,3,4-оксадиазол

Раствор трет-бутил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетата (580 мг) в ТФК (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрируют при пониженном давлении. К раствору остатка в этилацетате (6 мл) добавляют ТЭА (1,239 мл), пропионогидразид (220 мг) и пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (3,70 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение ночи при 80°C и перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2 часов. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (325 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,23 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,61 (3H, с), 2,83 (2H, кв, J=7,6 Гц), 5,86 (2H, с), 8,36 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-этил-1,3,4-оксадиазола (100 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (149 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (22 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,24 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан ацетат и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (66,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,22 (3H, т, J=7,5 Гц), 2,66 (3H, с), 2,78-2,89 (2H, м), 3,97 (3H, с), 5,88 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=1,9 Гц).

Пример 253

1-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол

Раствор трет-бутил 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетата (500 мг) в ТФК (5,0 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрируют при пониженном давлении. К раствору остатка в этилацетате (2 мл) добавляют ТЭА (1,068 мл), циклопропанкарбогидразид (220 мг) и пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (3,19 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 2 часов. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (61,2 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,92-0,99 (2H, м), 1,07-1,15 (2H, м), 2,15-2,25 (1H, м), 2,60 (3H, с), 5,80 (2H, с), 8,35 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-циклопропил-1,3,4-оксадиазола (61,2 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (88 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (13 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,15 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан ацетат и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 0,91-1,00 (2H, м), 1,04-1,16 (2H, м), 2,15-2,25 (1H, м), 2,65 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,83

(2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 267

1-((5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-изопропил-1,3,4-оксадиазол

Смесь изомасляной кислоты (180 мкл), ТЭА (1,10 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (450 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (3,30 мл) и этилацетата (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (337 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,27 (6H, д, J=7,0 Гц), 2,61 (3H, с), 3,10-3,24 (1H, м), 5,86 (2H, с), 8,36 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-изопропил-1,3,4-оксадиазола (100 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (143 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,24 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (61,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,26 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,66 (3H, с), 3,12-3,23 (1H, м), 3,96 (3H, с), 5,88 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,0

Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 268

1-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол

Смесь циклобутанкарбоновой кислоты (130 мкл), ТЭА (0,73 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (300 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (2,10 мл) и этилацетата (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток промывают этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (210 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,02 (2H, с), 2,20-2,41 (4H, м), 2,61 (3H, с), 3,67-3,82 (1H, м), 5,85 (2H, с), 8,37 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-циклобутил-1,3,4-оксадиазола (100 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (138 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,24 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (67,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,84-2,11 (2H, м), 2,21-2,39 (4H, м), 2,66 (3H, с), 3,66-3,82 (1H, м), 3,96 (3H, с), 5,88

(2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 269

1-((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол

Смесь 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (180 мг), ТЭА (0,73 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (300 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (2,10 мл) и этилацетата (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (209 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,62 (3H, с), 2,83-3,21 (4H, м), 3,62-3,80 (1H, м), 5,86 (2H, с), 8,36 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазола (100 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (315 мг) бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,20 мл) и ДМЭ (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (61,1 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,67 (3H, с), 2,85-3,17 (4H, м), 3,72 (1H, д, J=7,9 Гц), 3,97 (3H, с), 5,89 (2H, с), 7,06 (1H, д,

J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 273

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 6-бром-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Гидроксид калия (15,88 г) добавляют к раствору 6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (15 г) и йодметана (5,31 мл) в ТГФ (150 мл) при комнатной температуре. В атмосфере азота, смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь выливают в хлористоводородную кислоту (1N в водном растворе) при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом магния и затем концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (8,3 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,57 (3H, с), 3,75 (3H, с), 8,29 (1H, д, J=2,26 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,26 Гц).

b) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-бром-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (70 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (135 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (10,41 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,464 мл) и ДМЭ (12 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Реакционную смесь выливают в ледяную воду при комнатной температуре и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно промывают водой и насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток промывают этилацетат/ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (27 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,60 (3H, с), 3,80 (3H, с), 4,02

(3H, с), 7,08 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,99-8,12 (2H, м), 8,23 (1H, с), 8,53 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 274

1-((5-(1,1-(дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (2,57 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (0,859 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (350 мг) и 2,2-дифторпропановой кислоты (200 мг) в этилацетате (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,15 (3H, т, J=19,5 Гц), 2,63 (3H, с), 5,97 (2H, с), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (135 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазола (130 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (300 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и хроматографией на колонке с силикагелем (метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Твердое вещество очищают препаративной ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: воды/ацетонитрил (10 мМ гидрокарбонат аммония-содержащая система)) и целевую фракцию концентрируют при пониженном

давлении и затем кристаллизуют из этанола/воды с получением указанного в заголовке соединения (38,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,15 (3H, т, J=19,5 Гц), 2,67 (3H, с), 3,96 (3H, с), 6,01 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,23 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 276

1-((5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (2,200 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (0,736 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (300 мг) и 2,2-дифторциклопропанкарбоновой кислоты (150 мг) в этилацетате (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (230 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,04-2,23 (1H, м), 2,25-2,44 (1H, м), 2,61 (3H, с), 3,41-3,60 (1H, м), 5,89 (2H, с), 8,37 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,1 Гц).

b) 1-((5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (550 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазола (220 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (300 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем

(этилацетат/гексам и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (98 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,09-2,23 (1H, м), 2,28-2,39 (1H, м), 2,66 (3H, с), 3,42-3,57 (1H, м), 3,96 (3H, с), 5,92 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,58 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 277

1-((5-(2-фторпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2-фторпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (2,200 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (0,736 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (300 мг) и 2-фтор-2-метилпропановой кислоты (127 мг) в этилацетате (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 130°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (224 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,79 (6H, д, J=21,9 Гц), 2,62 (3H, с), 5,93 (2H, с), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-(2-фторпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (300 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2-фторпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазола (110 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (10 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (300 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем

(этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этилацетата/этанола/гептана с получением указанного в заголовке соединения (47,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,78 (6H, д, J=21,9 Гц), 2,67 (3H, с), 3,95 (3H, с), 5,97 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,18-8,27 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 279

1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол

Смесь 2-фторпропановой кислоты (137 мг), Et_3N (0,86 мл), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (2,2 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (350 мг) и этилацетата (2,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 135°C в течение 30 минут. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (188 мг).

МС: $[M+H]^+$ 340,0.

b) 1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазола (186 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (500 мг) бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (30 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,478 мл) и ДМЭ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество промывают ИПЭ

с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,60-1,81 (3H, м), 2,67 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,85-6,13 (3H, м), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,18-8,27 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 280

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиазол-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид

Смесь 5-бромпиридин-2,3-диамина (723 мг), 1,2,3-тиадиазол-4-карбоновой кислоты (500 мг), ГАТУ (2050 мг), Et_3N (1,6 мл) и ДМФ (8 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (754 мг). Указанное в заголовке соединение применяют в следующей реакции без дальнейшей очистки.

МС: $[M+H]^+$ 299,9.

b) N3-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-5-бромпиридин-2,3-диамин

Комплекс BH_3-ТГФ (1M в растворе ТГФ) (10 мл) добавляют по каплям к раствору N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1,2,3-тиадиазоле-4-карбоксамида (754 мг) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в атмосфере азота при 60°C в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой при комнатной температуре и смесь затем подкисляют HCl (1N в водном растворе). Смесь перемешивают при 60°C в течение 30 минут. Смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия при комнатной температуре и затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с

силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг).

МС: $[M+H]^+$ 286,2.

c) 4-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазол

Смесь N3-((1,2,3-тиадиазол-4-ил)метил)-5-бромпиридин-2,3-диамина (135 мг), уксусной кислоты (0,045 мл), ДМАП (8 мг), пропилфосфонового ангидрида (1,7М в растворе этилацетата) (0,505 мл), ДИПЭА (0,164 мл) и ТГФ (1,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 140°C в течение 50 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг).

МС: $[M+H]^+$ 309,9.

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиазол-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазола (89 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (317 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (19 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,30 мл) и ДМЭ (1,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (гексан/этилацетат) и полученное твердое вещество промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,75 (3H, c), 3,92 (3H, c), 6,01 (2H, c), 7,05 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,22 (1H, c), 8,27 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,55 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,29 (1H, c).

Пример 281

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N'-(2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-

ил)ацетил)-3,3,3-трифторпропангидразид

3,3,3-трифторпропаноил хлорид (185 мг) добавляют к раствору 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (300 мг) в ДМА (3 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг).

МС: $[M+H]^+$ 393,9.

b) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол

pTsCl (470 мг) добавляют к смеси ТЭА (600 мкл), триметиламинмоногидрохлорида (198 мг), N'-(2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетил)-3,3,3-трифторпропангидразида (369,9 мг) и ацетонитрила (10 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексам и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 4,32 (2H, д, J=10,6 Гц), 5,95 (2H, с), 8,37 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

c) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазола (210 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (676 мг) бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2М в водном растворе) (0,40 мл) и ДМЭ (4,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 20 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (49,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 3,95 (3H, с), 4,27-4,41 (2H, м), 5,98 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 282

6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиазол-5-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамид

ТЭА (2,4 мл) добавляют к смеси 5-бромпиридин-2,3-диамина (1,08 г), 1,2,3-тиадиазол-5-карбоновой кислоты (760 мг), ГАТУ (2,93 г) и ДМФ (12 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,900 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 6,36 (2H, с), 7,74 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,3 Гц), 9,49 (1H, с), 10,34 (1H, с).

b) N3-((1,2,3-тиадиазол-5-ил)метил)-5-бромпиридин-2,3-диамин

Комплекс боран-ТГФ (1,0 М) (10 мл) добавляют к смеси N-(2-амино-5-бромпиридин-3-ил)-1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамида (0,90 г) и ТГФ (10 мл) при 0°C, и смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляют метанол и хлористоводородную кислоту (1N) при 0°C, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрируют при пониженном давлении. Остаток выливают в водный раствор карбоната калия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в

заголовке соединения (0,330 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,83 (2H, д, J=5,9 Гц), 5,77 (2H, с), 5,96 (1H, т, J=5,9 Гц), 6,76 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,37 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,92 (1H, с).

c) 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазол

Смесь уксусной кислоты (130 мкл), ДМАП (5,0 мг), ДИЭА (0,403 мл), N3-((1,2,3-тиадиазол-5-ил)метил)-5-бромпиридин-2,3-диамина (330 мг), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (1,2 мл) и ТГФ (6,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 1 часа. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,61 (3H, с), 6,04 (2H, д, J=0,7 Гц), 8,44 (2H, д, J=1,3 Гц), 8,90 (1H, с).

d) 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиазол-5-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 5-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-1,2,3-тиадиазола (210 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (820 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (40 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,45 мл) и ДМЭ (4,0 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 50 минут. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) и хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и остаток перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (49,6 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,66 (3H, с), 3,85 (3H, с), 6,08 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20-8,23 (2H, м), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,92 (1H, с).

Пример 283

1-((5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-

(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (0,917 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (0,307 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (125 мг) и 1-фторциклопропанкарбоновой кислоты (50 мг) в этилацетате (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (84 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,32-1,44 (2H, м), 1,61-1,77 (2H, м), 2,62 (3H, с), 5,90 (2H, с), 8,38 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,44 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (245 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазола (84 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (220 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,31-1,45 (2H, м), 1,61-1,76 (2H, м), 2,66 (3H, с), 3,97 (3H, с), 5,93 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,20-8,27 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

Пример 284

1-((5-(1-фторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (0,917 мл) добавляют к суспензии триэтиламина (0,307 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (125 мг) и 1-фторциклобутанкарбоновой кислоты (50 мг) в этилацетате (2 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 150°C в течение 30 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (101 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,57-1,76 (1H, м), 1,86-2,04 (1H, м), 2,57-2,77 (7H, м), 5,93 (2H, с), 8,39 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-(1-фторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (283 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторциклобутил)-1,3,4-оксадиазола (101 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (10 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (250 мкл) и ДМЭ (4 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этилацетатом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (42,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,55-1,76 (1H, м), 1,84-2,05 (1H, м), 2,58-2,76 (7H, м), 3,95 (3H, с), 5,96 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,19-8,27 (2H, м),

8,59 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 286

1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (оптический изомер)

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол

Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (6,0 мл) добавляют к смеси 2-фторпропионовой кислоты (0,58 мл), ДИЭА (3,0 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (1,33 г) и этилацетата (40 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Смесь перемешивают при микроволновом облучении при 140°C в течение 2,5 часов. Нерастворимые вещества удаляют фильтрацией через фильтр, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (метанол/этилацетат) и промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (0,644 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,64-1,77 (3H, м), 2,62 (3H, с), 5,86-6,12 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=2,2 Гц), 8,45 (1H, д, J=2,2 Гц).

b) 1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазола (186 мг), 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (500 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (30 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,478 мл) и ДМЭ (2,5 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) и остаток промывают ИПЭ с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,56-1,86 (3H, м), 2,67 (3H, с),

3,96 (3H, c), 5,98 (3H, c), 7,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,07 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,19-8,35 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,1 Гц).

c) 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (оптический изомер)

Рацемат 1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (66,5 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (LA005) 20×250 мм, 5 мкм, подвижная фаза: CO_2/метанол=800/200), и соединение с меньшим временем удержания кристаллизуют с этанолом/этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (12,8 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,72-1,89 (3H, м), 2,84 (3H, c), 4,06 (3H, c), 5,57 (2H, c), 5,61-5,87 (1H, м), 6,87 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,07 (1H, c), 8,75 (1H, д, J=2,0 Гц).

Другой способ получения моногидрата 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (идентичного указанному в заголовке соединению из Примера 286) показан ниже.

a) (4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)бороновая кислота

К раствору 5-бром-4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (60 г) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (243 мл) в ТГФ (3000 мл) добавляют по каплям n-бутиллитий (1,6M раствор в гексане) (411 мл) в атмосфере аргона при температуре от -78°C до -60°C в течение более 45 минут. Смесь перемешивают при температуре от -70°C до -60°C в течение 30 минут в атмосфере аргона. В реакционную смесь добавляют воду (140 мл) и хлористоводородную кислоту (2N в водном растворе) (600 мл), и смесь нагревают до комнатной температуры. Водный слой экстрагируют изопропилацетатом. Органический слой в обратном порядке экстрагируют 2N водным раствором гидроксида натрия (700 мл) и водой (300 мл). Водный слой подкисляют хлористоводородной

кислотой (2N в водном растворе) (7100 мл) при 10°C и суспензию фильтруют. Полученный остаток промывают водой с получением указанного в заголовке соединения (40,5 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,13 (3H, с), 7,07 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,68 (2H, с), 7,94 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,24 (1H, с).

b) (R)-2-фторпропановая кислота

(R)-Этил 2-фторпропаноат (95 г) суспендируют в 10% серной кислоте (950 мл) и нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения, натрия хлорид добавляют для насыщения водного слоя, и водный слой экстрагируют т-бутилметиловым эфиром (900 мл × 4). Полученный органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (124 г, содержит т-бутилметиловый эфир).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,35-1,56 (3H, м), 4,91-5,21 (1H, м), 13,19 (1H, шс).

c) (R)-2-фторпропаноат (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола

К раствору (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (119 г) в этаноле (360 мл) и ацетонитриле (1090 мл) добавляют по каплям раствор (R)-2-фторпропановой кислоты (72,7 г) в ацетонитриле (1090 мл) при 65°C-70°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 часа и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Выпавшие в осадок кристаллы собирают фильтрацией и промывают ацетонитрилом (500 мл) с получением белых кристаллов (170 г). Полученные кристаллы (140 г) растворяют в этаноле (700 мл) при 60°C, и к раствору добавляют ацетонитрил (4200 мл) при 58°C-65°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают до комнатной температуры и затем перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают ацетонитрилом с получением указанного в заголовке соединения (109 г).

d) (R)-2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол

(R)-2-фторпропаноат (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (109 г) растворяют в хлористоводородной кислоте (1N в водном растворе)

(1500 мл) и насыщенном солевом растворе (1500 мл) и раствор экстрагируют т-бутилметиловым эфиром (1000 мл × 4). Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (419 мл) добавляют в суспензию полученного масла, 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (100 г), ДИПЭА (246 мл) и бутилацетата (3000 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают при 50°C в течение 30 минут, пропилфосфоновый ангидрид (50% в растворе этилацетата) (210 мл) добавляют к смеси и полученную смесь нагревают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. Смесь охлаждают, затем к смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (3000 мл) и нерастворимые вещества удаляют. Жидкий слой дважды экстрагируют этилацетатом (1500 мл × 2), и органический слой промывают водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой очищают NH силикагелем (этилацетат). Остаток концентрируют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество промывают ИПЭ (3000 мл) с получением указанного в заголовке соединения (57,8 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,62-1,79 (3H, м), 2,62 (3H, с), 5,83-6,14 (3H, м), 8,38 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,45 (1H, д, J=1,9 Гц).

e) моногидрат 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина

Смесь (4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)бороновой кислоты (79 г), (R)-2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазола (100 г), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (2,00 г), карбоната цезия (2 М в водном растворе) (295 мл) и ДМЭ (2000 мл) перемешивают при 80°C в течение 1 часа. Смесь охлаждают до 50°C и затем разбавляют ТГФ (1000 мл). Смесь выливают в водный раствор гидрокарбоната натрия (1600 мл) и экстрагируют этилацетатом (1000 мл × 3). Органический слой промывают 5% водным раствором аммиака (1600 мл × 2) и насыщенным солевым раствором

(1600 мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. NH силикагель (2400 г) добавляют к раствору полученного твердого вещества in ТГФ (8000 мл) и воде (200 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Нерастворимые вещества удаляют и промывают ТГФ (15 л). Полученный раствор концентрируют при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают т-бутилметиловым эфиром с получением бледно-желтых кристаллов (98 г).

Смесь полученных кристаллов (115 г), активированного угля (Ecosorb) (33 г), этанола/воды=9/1 (2200 мл) и воды (1100 мл) перемешивают при 55°C в течение 1 часа. Нерастворимые вещества удаляют и промывают этанолом (550 мл). Полученный раствор разбавляют водой (1600 мл) при 55°C и перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Смесь охлаждают до 5°C и затем перемешивают в течение 3 часов. Полученное твердое вещество собирают фильтрацией и промывают этанолом/водой=1/1 (1000 мл) с получением указанного в заголовке соединения (88 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,60-1,83 (3H, м), 2,67 (3H, с), 3,96 (3H, с), 5,83-6,19 (3H, м), 7,06 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,17-8,30 (2H, м), 8,59 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 287

1-((5-((1S)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (оптический изомер)

Рацемат 1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (66,5 мг) фракционируют СЖХ (колонка: CHIRALPAK ASH (LA005) 20×50 мм, 5 мкм, подвижная фаза: CO_2/метанол=800/200), и соединение с большим временем удержания кристаллизуют с этанолом/этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (15,7 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,72-1,87 (3H, м), 2,84 (3H, с), 4,06 (3H, с), 5,57 (2H, с), 5,62-5,87 (1H, м), 6,87 (1H, д,

J=2,8 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,94 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,07 (1H, с), 8,75 (1H, д, J=1,9 Гц).

Пример 288

1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин

N-бутиллитий (1,6M в растворе гексана) (4,5 мл) добавляют по каплям к раствору 5-бром-4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазина (1,20 г) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 20 минут и затем добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,8 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 минут. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным солевым раствором, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,707 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 1,28 (12H, с), 3,94 (3H, с), 6,30 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,75 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=5,5 Гц).

b) 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-b]пиридазина (91 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазола (120 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (11 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (0,350 мл) и ДМЭ (3 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 минут. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением твердого

вещества. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из этанола/этилацетата/гептана с получением указанного в заголовке соединения (57 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,65 (3H, с), 3,81 (3H, с), 6,00 (2H, с), 6,27 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,21-7,70 (1H, м), 7,90 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,04-8,13 (2H, м), 8,50 (1H, д, J=2,0 Гц).

Пример 289

1-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

a) 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол

Смесь триэтиламина (4,00 мл), дифторуксусной кислоты (0,50 мл), пропилфосфонового ангидрида (50% в растворе этилацетата) (10,00 мл), 2-(6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)ацетогидразида (1,72 г), дифосфорного пентасульфида (3,33 г) и этилацетата (50 мл) нагревают в течение ночи при 80° C. Смесь очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат). Полученный остаток очищают хроматографией на колонке с NH силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,711 г).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,63 (3H, с), 6,15 (2H, с), 7,33-7,78 (1H, м), 8,41-8,50 (2H, м).

b) 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

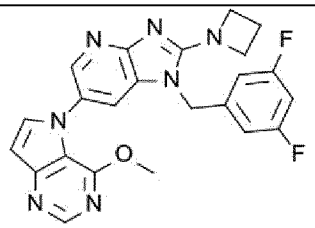
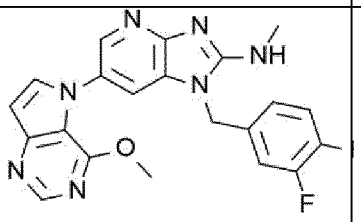
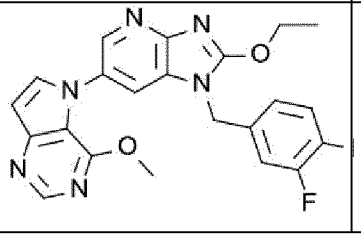
Смесь 4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазина (430 мг), 2-((6-бром-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазола (150 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (25 мг), карбоната цезия (2M в водном растворе) (500 мкл) и ДМЭ (10 мл) перемешивают при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 часов. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем

(этилацетат/гексан и метанол/этилацетат) с получением твердого вещества. Полученное твердое вещество промывают этанолом/этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (48,0 мг).

^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 2,68 (3H, с), 3,90 (3H, с), 6,18 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,34-7,78 (1H, м), 8,06 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,22 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,58 (1H, д, J=2,0 Гц).

Соединения из Примеров 2-6, 8 и 9, 11, 14-16, 18 и 19, 25 и 26, 29 и 30, 36 и 37, 40-43, 45-47, 49-67, 69-78, 80 и 81, 83-95, 97, 99-101, 103 и 104, 106-109, 111-133, 135-155, 157, 163-174, 177 и 178, 180-185, 187-190, 192, 194-198, 200-202, 216-219, 221-228, 232-236, 238-241, 244-249, 251, 254-266, 270-272, 275, 278, 285 и 290 в таблице ниже получают согласно способам, показанным в представленных выше примерах, или подобными способами. Типовые соединения показаны в таблице ниже. МС в таблице является измеренным значением.

[Таблица 1-1]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
1	2-(азетидин-1-ил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			448,2
2	1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			422,2
3	1-(3,4-дифторбензил)-2-этокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			437,2

4	2-(1,1-дифторэтил)-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			439,2
5	1-(3,4-дифторбензил)-N-метил-6-(5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			392,2
6	2-(азетидин-1-ил)-1-(2,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			448,2
7	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1

[Таблица 1-2]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
8	1-(3,5-дифторбензил)-N-(2,2-дифторэтил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			472,1
9	2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			484,2
10	2-этокси-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			419,1

11	2-этокси-1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			420,2
12	1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
13	(1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			405,2
14	3-(1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пропаннитрил			428,3

[Таблица 1-3]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
15	1-(4-(дифторметокси)бензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			437,2
16	1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			455,2
17	1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1

18	1-(1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)азетидин-3-ол			446,3
19	2-(3-фторазетидин-1-ил)-1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			448,2
20	1-(2,3-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1
21	1-бензил-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			371,2

[Таблица 1-4]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
22	1-(4-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,1
23	1-(2,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1
24	1-(3-фторбензил)-2-(метоксиметил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			419,2

25	6-(4-хлор-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			393,1
26	2-((1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)окси)этанол			435,2
27	5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-N-метил-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин			388,2
28	1-(2-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2

[Таблица 1-5]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
29	1-(1-(3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			419,3
30	6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-нитробензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			416,2
31	1-(2,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1

32	1-(3-хлорбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,1
33	6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-(трифторметокси)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			455,2
34	6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			439,1
35	1-(2,6-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,1

[Таблица 1-6]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
36	6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(2,3,4-трифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			425,1
37	1-(2,3-дифторбензил)-2-этокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			437,2
38	1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1

39	1-(3-фторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,1
40	2-((1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)этанол			452,1
41	1-(3,4-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1
42	1-(3,4-дифторбензил)-N-(2-метоксиэтил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			466,2

[Таблица 1-7]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
43	1-(1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-3-ол			478,2
44	1-(3-(дифторметокси)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			437,2
45	трет-бутил (3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенил)карбамат			486,1

46	3-((6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)анилин			386,1
47	6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			372,2
48	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			408,2
49	1-((1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол			480,2

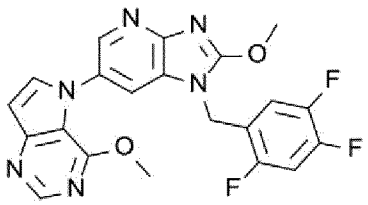
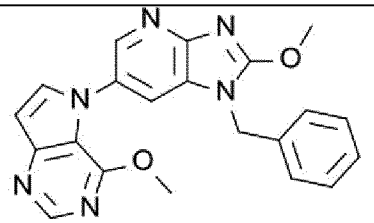
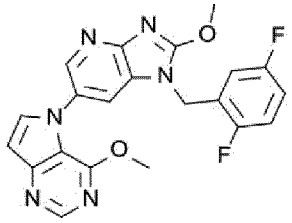
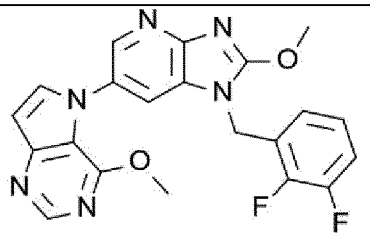
[Таблица 1-8]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
50	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-(дифторметокси)-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-N-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			458,1
51	1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
52	1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2

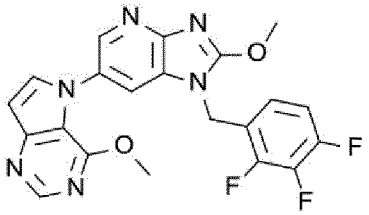
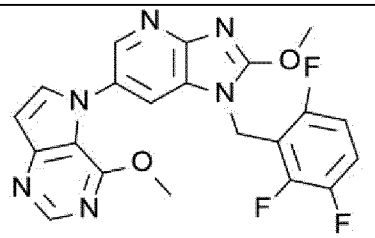
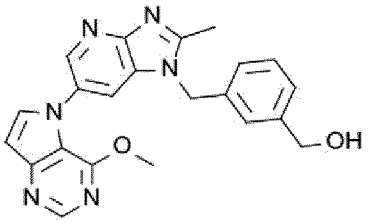
53	1-(3-хлор-4-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1
54	1-(4-хлор-3-фторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1
55	метил 3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензоат			429,2
56	3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензойная кислота			415,2

[Таблица 1-9]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
57	3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-N-метиланилин			400,2
58	3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-N-метилбензамид			428,2
59	2-(3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенил)пропан-2-ол			429,2

60	2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(2,4,5-трифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1
61	1-бензил-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			387,2
62	1-(2,5-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1
63	1-(2,3-дифторбензил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1

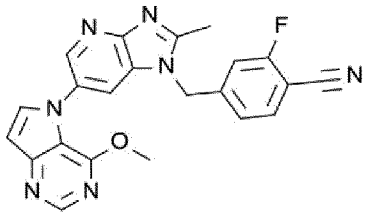
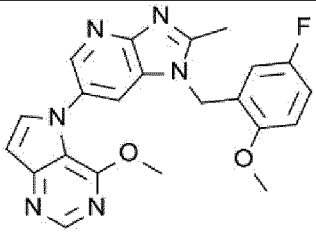
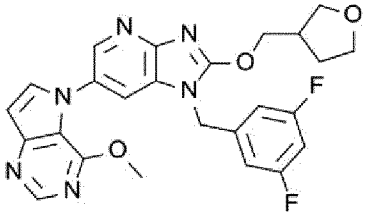
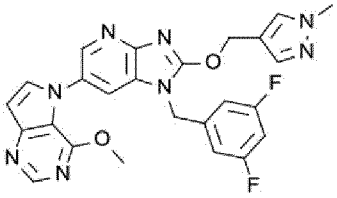
[Таблица 1-10]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
64	2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(2,3,4-трифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1
65	2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1
66	(3-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенил)метанол			401,2

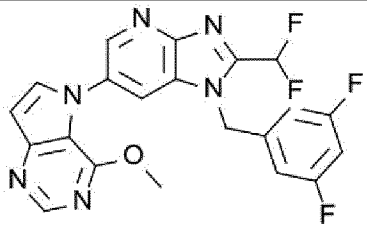
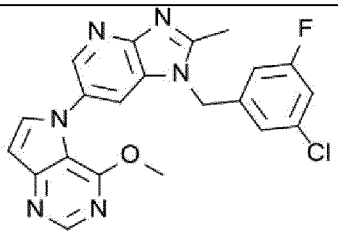
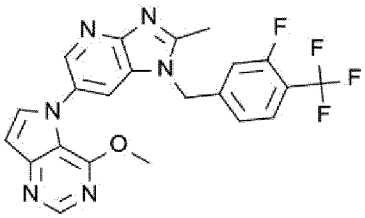
67	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			473,2
68	1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d)пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			457,1
69	1-(3,5-дихлорбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d)пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			439,1
70	1-(3-фтор-5-нитробензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			434,1

[Таблица 1-11]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
71	3-фтор-5-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)анилин			404,2
72	1-(3,5-дифторбензил)-2-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			507,2
73	2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1-(2,3,5-трифторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1

74	2-фтор-4-((6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрил			414,1
75	1-(5-фтор-2-метоксибензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			419,1
76	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-илметокси)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			493,2
77	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метокси)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			503,1

[Таблица 1-12]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
78	1-(3,5-дифторбензил)-2-(дифторметил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1
79	1-(3-хлор-5-фторбензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			423,1
80	1-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-6-(4-метокси-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин			457,1

81	2-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			498,1
82	(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			423,1
83	1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			402,2
84	1-((6-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			406,1

[Таблица 1-13]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
85	(1-(2,3-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			423,1
86	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-(фторметокси)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			425,1
87	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			460,2

88	2-((1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метокси)этанол			467,1
89	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-((2,2,2-трифторэтокси)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			505,1
90	1-(3,5-дифторбензил)-2-((2,2-дифторэтокси)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			487,1
91	1-(2-фурилметил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			361,1

[Таблица 1-14]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
92	1-(3-фторбензил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d)пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			460,2
93	1-(3-фурилметил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d)пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			361,1
94	6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			440,1

95	2-(2-фтор-4-((6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенокси)этанол			449,1
96	1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,1
97	1-((2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			418,0
98	1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-2-метокси-6-(4-метокси-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			406,2

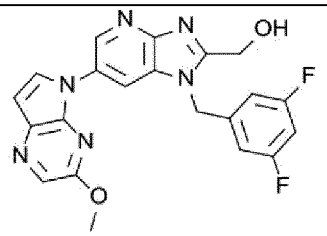
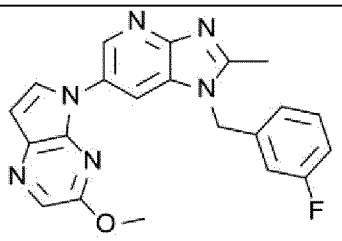
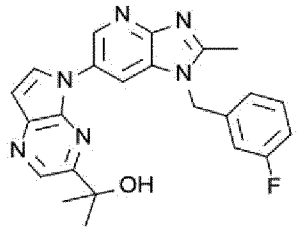
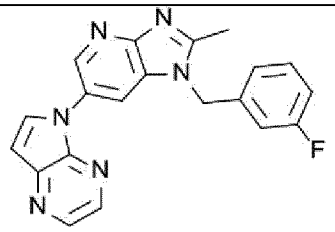
[Таблица 1-15]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
99	1-(3,4-дифторбензил)-N-метил-6-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			391,2
100	1-(3,5-дифторбензил)-6-(7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			421,2
101	1-(3,5-дифторбензил)-2-этокси-6-(7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			436,2

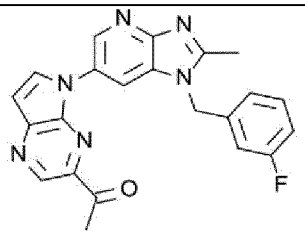
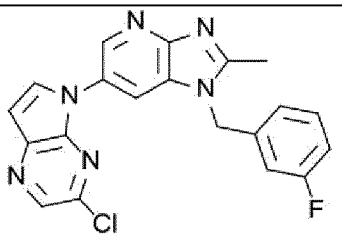
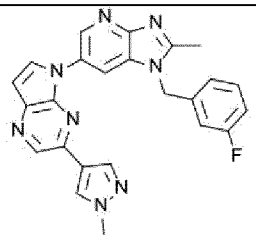
102	1-(3-фторбензил)-6-(7-метокси-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			388,2
103	1-(3,4-дифторбензил)-N-метил-6-(1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			392,2
104	1-(3,4-дифторбензил)-6-(7-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-1-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			422,2
105	1-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-7-метокси-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин			389,2

[Таблица 1-16]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
106	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			422,1
107	1-(3,5-дифторбензил)-N-метил-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			392,1
108	(1-(3-фторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			405,1

109	(1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			423,1
110	1-(3-фторбензил)-6-(3-метокси-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
111	2-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)пропан-2-ол			417,1
112	1-(3-фторбензил)-2-метил-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			359,1

[Таблица 1-17]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
113	1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанон			401,2
114	6-(3-хлор-5H-пирроло[2,3-b)пиразин-5-ил)-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			393,1
115	1-(3-фторбензил)-2-метил-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b)пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			439,2

116	5-(1-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ол			375,2
117	1-(3-фторбензил)-2-метил-6-(3-метил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			373,2
118	N-(2,2-дифторэтил)-5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b)пиразин-3-амин			438,2
119	2-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b)пиразин-3-ил)пропан-2-ол			435,2

[Таблица 1-18]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
120	1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			421,1
121	5-(1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-карбонитрил			384,1
122	2-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)пропан-2-ол			451,2

123	1-(3,5-дифторбензил)-N-(2,2-дифторэтил)-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			442,1
124	1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			393,1
125	1-(3,5-дифторбензил)-6-(5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин			378,2
126	6-(3-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1-(3-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			475,2

[Таблица 1-19]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
127	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(5H-пирроло[2,3-b)пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			377,2
128	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)окси)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			473,1
129	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(3-фторазетидин-1-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			450,1

130	1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)пирролидин-2-он			460,3
131	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			459,2
132	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1H-пиразол-1-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			443,2
133	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			461,2

[Таблица 1-20]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
134	1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			437,2
135	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(пиридин-2-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			454,2
136	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(пиридин-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			454,2

137	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(пиридин-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			454,2
138	4-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)бензонитрил			478,2
139	3-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)бензонитрил			478,2

[Таблица 1-21]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
140	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1-(2-(морфолин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			556,3
141	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			534,2
142	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			534,2
143	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			457,2

144	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			471,2
145	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			525,2

[Таблица 1-22]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
146	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			472,2
147	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(3-винил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			403,1
148	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-((1Z)-3-метоксипроп-1-ен-1-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			447,2
149	(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)метилпивалат			491,2
150	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(1-метоксиэтил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			435,1

151	(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)метанол			407,1
152	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(метоксиметил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			421,2

[Таблица 1-23]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
153	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(диффторметил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			427,1
154	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-этинил-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			401,1
155	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-((2-метоксиэтокси)метил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			465,1
157	1-(3,5-дифторбензил)-6-(3-(3-метоксиоксетан)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			463,1
158	(R)-1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			437,2

159	(S)-1-(5-(1-(3,5-дифторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			437,2
160	1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			419,2

[Таблица 1-24]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
161	1-(5-(1-(3-фторбензил)-2-метокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-5H-пирроло[2,3-b]пиразин-3-ил)этанол			419,1
162	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			406,1
163	1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
164	6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,1
165	1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			472,2

166	6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			374,2
167	(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			422,1

[Таблица 1-25]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
168	(1S)-1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			436,2
169	1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)азетидин-3-ол			463,2
170	(1R)-1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			436,1
171	1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-2-(метоксиметил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			417,1
172	2-циклопропил-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			413,1

173	2-(азетидин-1-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			430,2
174	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(пирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,1

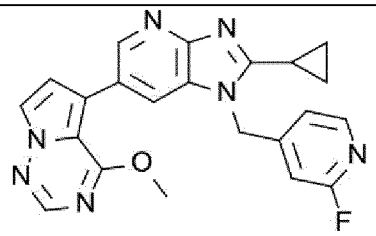
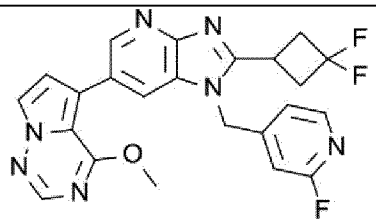
[Таблица 1-26]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
175	1-(3-фторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
176	(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			423,1
177	1-(3,5-дифторбензил)-2-метил-6-(пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			377,2
178	1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
179	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			375,2

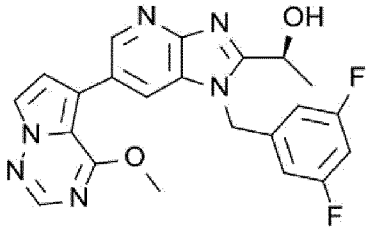
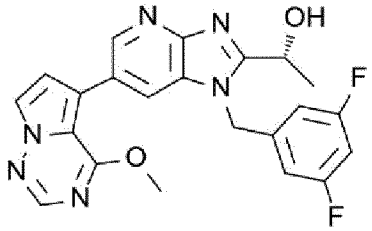
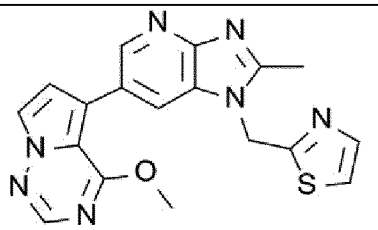
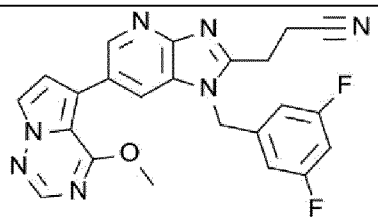
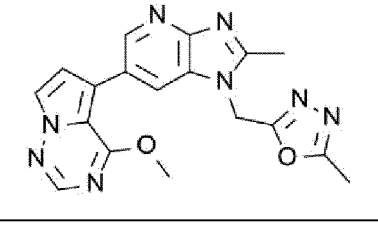
180	1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-2-(метоксиметил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			420,2
181	1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			437,2

[Таблица 1-27]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
182	2-(азетидин-1-ил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			431,2
183	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-(трифторметил)пиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			440,1
184	1-((2-метоксипиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			402,1
185	1-((2-хлорпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			406,1
186	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			377,2

187	2-циклопропил-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			416,1
188	2-(3,3-дифторциклобутил)-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			466,2

[Таблица 1-28]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
189	1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			437,1
190	1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			437,1
191	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			378,2
192	3-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пропаннитрил			446,1
193	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			377,2

194	1-((6-фторпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			390,1
195	1-((6-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			406,1

[Таблица 1-29]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
196	1-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)азетидин-3-ол			464,2
197	2-этокси-1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			420,2
198	(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-этоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			437,1
199	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2
200	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метилпиридин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			386,1

201	1-((2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			420,1
202	(1-(3-фторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			405,1

[Таблица 1-30]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
203	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			375,2
204	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			392,1
205	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,3-оксазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			362,2
206	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2
207	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-оксазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2

208	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			373,2
209	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиримидин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			373,2

[Таблица 1-31]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
210	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			372,2
211	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			372,2
212	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2-оксазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2
213	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			392,1
214	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			377,2

215	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2
216	1-((3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			401,1

[Таблица 1-32]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
217	1-((3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			411,1
218	1-((1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			389,2
219	1-((2-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
220	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b)пиридин			393,2
221	1-((4-хлорпиридин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			406,1

222	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2-тиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			392,1
223	2-(1-(3,5-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			437,2

[Таблица 1-33]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
224	1-((3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
225	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			391,9
226	1-((3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,0
227	1-((5-фторпиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
228	(1-(3,4-дифторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			423,1

229	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			393,2
230	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			375,2

[Таблица 1-34]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
231	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			376,2
232	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			392,1
233	3-((6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он			393,2
234	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			429,0
235	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((2-метилпиримидин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			387,2

236	1-(2-фурилметил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			361,2
237	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			372,2

[Таблица 1-35]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
238	1-((1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
239	2-(метоксиметил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,0
240	1-((3-метокси-1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,2
241	2,2,2-трифтор-1-(1-((2-фторпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)этанол			474,1
242	1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-			413,2

	b]пиридин			
243	1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			425,0
244	1-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			401,2

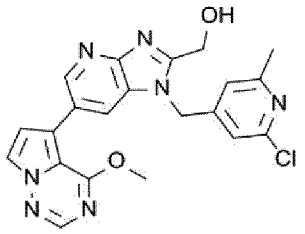
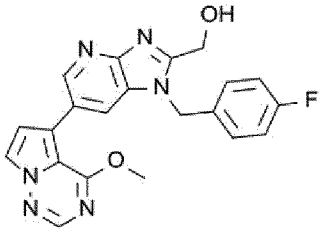
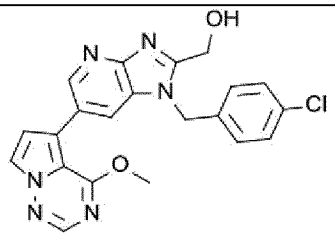
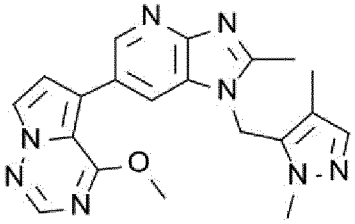
[Таблица 1-36]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
245	1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			411,2
246	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			443,2
247	1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			411,2
248	1-((6-хлорпиразин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,0

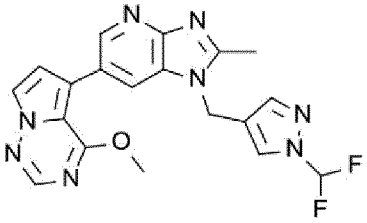
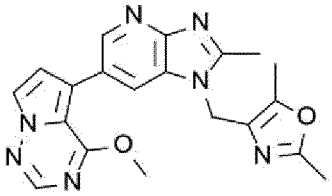
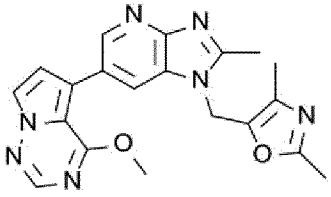
249	1-((2-метоксипиридин-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			402,2
250	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(трифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			431,1
251	2-(3-((6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропан-2-ол			421,2

[Таблица 1-37]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС
252	1-((5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			391,2
253	1-((5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			403,2
254	1-((5-(метоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			407,2

255	1-((2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			433,9
256	1-((4-фторбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			405,1
257	1-((4-хлорбензил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)метанол			421,2
258	1-((1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,3

[Таблица 1-38]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
259	1-((1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			411,2
260	1-((2,5-диметил-1,3-оксазол-4-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			390,2
261	1-((2,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-			390,2

	b]пиридин			
262	1-(1,4-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			389,2
263	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((4-метилпиримидин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			387,2
264	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,1
265	1-((5-изобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			419,2

[Таблица 1-39]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
266	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((4-метил-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			455,2
267	1-((5-изопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			405,2

268	1-((5-циклобутил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			417,2
269	1-((5-(3,3-дифторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			453,2
270	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(1-метилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			417,2
271	1-((5-(1,1-дифторпропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			441,2
272	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			461,0

[Таблица 1-40]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	MC
273	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-1,2-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			295,1

274	1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			427,1
275	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			433,2
276	1-((5-(2,2-дифторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			439,2
277	1-((5-(2-фторпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			423,2
278	1-((6-метоксипиразин-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			403,2
279	1-((5-(1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			409,2

[Таблица 1-41]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС

280	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиадиазол-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			379,2
281	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((5-(2,2,2-трифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			445,2
282	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-(1,2,3-тиадиазол-5-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			379,2
283	1-((5-(1-фторциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			421,2
284	1-((5-(1-фторциклобутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			435,2
285	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((4-метил-1,2,3-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			393,2
286	1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			409,3

[Таблица 1-42]

Пр.	Наименование UIPAC	Химическая структура	Соль	МС

287	1-((5-((1S)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			409,3
288	1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			410,0
289	1-((5-(дифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			429,2
290	6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((6-метилпиразин-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин			387,3

Пример получения 1

Лекарственное средство, содержащее соединение в соответствии с данным изобретением в качестве активного ингредиента, может быть получено в соответствии с, например, следующим составом.

[Уравнение 1]

1. капсула

(1) соединение, полученное в примере 1	40 мг
(2) лактоза	70 мг
(3) микрокристаллическая целлюлоза	9 мг
(4) стеарат магния	1 мг
одна капсула	120 мг

Компоненты (1), (2) и (3) и половину компонента (4) смешивают и затем гранулируют. Туда добавляют остаток компонента (4), и вся смесь инкапсулируют в желатиновые капсулы.

[Уравнение 2]

2. таблетка

(1)	соединение, полученное в примере 1	40 мг
(2)	лактоза	58 мг
(3)	кукурузный крахмал	18 мг
(4)	микрокристаллическая целлюлоза	3,5 мг
(5)	стеарат магния	0,5 мг
одна таблетка		120 мг

Компоненты (1), (2) и (3), две трети компонента (4) и половину компонента (5) смешивают и затем гранулируют. Остатки компонентов (4) и (5) добавляют в полученные гранулы, и смесь формуют прессованием в таблетки.

Пример получения 2

50 мг соединения, полученного в каждом из примеров, растворяют в 50 мл дистиллированной воды для инъекций по Japanese Pharmacopoeia и дистиллированную воду для инъекций по Japanese Pharmacopoeia Japanese добавляют так, чтобы объем раствора составлял 100 мл. Раствор фильтруют в стерильных условиях и 1 мл раствора затем берут, заполняют во флакон для инъекций в стерильных условиях, сушат вымораживанием и герметично закрывают.

Тестовый пример 1 (способ тестирования: измерение ингибирующего действия на CLK2)

Тестируемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляют в реакционный раствор (50 мМ HEPES (pH: 7,5), 10 мМ $MgCl_2$, 1 мМ ЭГТК, 2 мМ ДТТ, 0,01% Tween 20, 0,01% АБС), содержащий фермент CLK2 (Thermo Fisher Scientific) и УФ-меченный MBP пептид (PerkinElmer), и смесь затем подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 10 минут. Раствор АТФ добавляют до конечной концентрации 1 мМ для начала ферментной реакции, и реакцию проводят при комнатной температуре в течение 60 минут. Меченное европием анти-фосфорилированное MBP антитело (PerkinElmer) и буфер для определения LANCE (PerkinElmer), содержащий ЭДТК в конечной концентрации 20 мМ добавляют для остановки реакции, смесь выдерживают в течение 60 минут и значение флуоресценции с временным разрешением (возбуждение 320 нм и испускание 615 нм и 665 нм) измеряют на Envision (PerkinElmer). Коэффициент ингибирования (%) CLK2 тестируемым

соединение рассчитывают по следующему выражению:

Коэффициент ингибирования (%)=(1-(импульс тестируемого соединения-пустой)÷(контроль-пустой))×100

Импульс реакционного раствора фермента CLK2 без добавления соединения описывают как контроль, и импульс без добавления соединения и добавления CLK2 фермента описывают как пустой. Концентрацию, при которой коэффициент ингибирования составляет 50%, определяют как значение IC_{50}.

Результаты тестирования показаны в таблице 2.

[Таблица 2]

№ примера	**Коэффициент ингибирования активности CLK при концентрации соединения 1 мкМ (АТФ 1 мМ)**
7	100%
102	100%
105	100%
110	100%
160	100%
161	100%
175	100%
176	100%
186	99%
193	100%
214	99%
215	100%
229	100%
242	100%
274	100%
277	100%
283	100%
286	100%

Эти результаты показали, что соединение в соответствии с данным изобретением обладает CLK2 ингибирующим действием.

Тестовый пример 2 (измерение ингибирования роста с применением клеток HCT116)

Клетки HCT 116 (ATCC) высевают в 384-луночный планшет с

плотностью 6×10^2 клеток/лунку и культивируют в течение ночи в клеточной культуральной среде McCoy's 5A (Thermo Fisher Scientific), содержащей 10% ФТС (фетальной телячьей сыворотки) и 1% пенициллина/стрептомицина. Растворенное тестируемое соединение добавляют в клеточную среду, и клеточную среду выдерживают в CO_2 инкубаторе (37°C) в течение 3 дней. Добавляют клеточный раствор Titer-Glo (Promega Corporation), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут и значение испускания измеряют на Envision (PerkinElmer). Коэффициент ингибирования (%) роста клеток HCT116 тестируемым соединением рассчитывают согласно следующему выражению.

Коэффициент ингибирования (%)=(1-(импульс тестируемого соединения-пустой)÷(контроль-пустой))×100

Импульс суспензии клеток HCT116 без добавления соединения описывают как контроль, и импульс без добавления соединения и добавления клеток HCT116 описывают как пустой. Концентрацию, при которой коэффициент ингибирования составляет 50%, определяют как значение IC_{50}.

Результаты тестирования показаны в таблице 3.

[Таблица 3]

№ примера	**Коэффициент ингибирования роста клеток при концентрации соединения 1 мкМ**
7	92%
102	95%
105	96%
110	92%
160	98%
161	97%
175	91%
176	85%
186	96%
193	98%
214	96%
215	95%

229	97%
242	94%
274	93%
277	95%
283	96%
286	95%

Эти результаты показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением ингибирует рост клеток аденокарциномы толстого кишечника.

In vitro ингибирующее действие на фосфорилирование CLK2 и активация p53 в клетках аденокарциномы толстого кишечника HCT 116

1000 мкл (80000 клеток/лунку) суспензии клеток аденокарциномы толстого кишечника человека HCT116 (купленной в ATCC) высевают в 12-луночный планшет и культивируют при 37°C в течение 2 дней в 5% CO_2 газовом инкубаторе. Тестируемое соединение добавляют до конечной концентрации 300 нМ, и смесь культивируют в течение 16 часов. Планшет промывают ФРФБ, белковый экстракт (10% глицерин, 1% додецилсульфат натрия, 62,5 мМ трис-HCl (pH: 7,5)) затем добавляют для растворения клеток, и раствор обрабатывают при 95°C в течение 5 минут. Затем количество белка определяют с применением BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific).

Количество белка в каждом образце корректируют, затем проводят SDS-PAGE и белок переносят на ПВДФ мембрану и применением гелевой передаточной системы iBlot (зарегистрированная торговая марка) (Invitrogen). Блокировку проводят с применением StartingBlock T20 (PBS) Blocking Buffer (Thermo Fisher Scientific), и образец подвергают взаимодействию при 4°C в течение ночи с анти-фосфорилирующей CLK2 (Ser98), анти-MDM4 антителом (Bethyl Laboratories, Inc., A300-287A), анти-p53 антителом (Santa Cruz, Inc., sc-126) и анти-p21 антителом (Santa Cruz, Inc., sc-6246), каждый из которых разведен 1000 раз Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 1 (TOYOBO CO., LTD.). Мембрану промывают трис-буферированным физиологическим

раствором (Bio-Rad Laboratories, Inc.), содержащим 0,05% Tween 20 (Bio-Rad Laboratories, Inc.), и образец затем подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 1 часа с HRP-меченным кроличьим IgG поликлональным антителом (NA 9340 от GE Healthcare), разведенным 5000 раз Can Get Signal Immunoreaction Enhancer Solution 2 (TOYOBO CO., LTD.). Мембрану промывают по описанной выше методике, затем фосфорилированный CLK2 белок, MDM4 белок, p53 белок и p21 белок, каждый из которых мечен антителом, хемилюминисцируют с помощью ImmunoStar ZETA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), и люминесценцию определяют на LAS-3000 Image Analyzer (Fujifilm Corporation). Интенсивность люминесценции определяют с применением Multi Gauge Ver. 3,1 (Fujifilm Corporation) и количественно анализируют.

Ингибирующее действие на фосфорилирование CLK2 тестируемого соединения рассчитывают как коэффициент остаточной фосфорилированной CLK2 (%) в соответствии со следующим выражением, и результаты показаны в таблице 4.

Остаточный коэффициент (%)=(сигнал фосфорилированной CLK2 тестируемого соединения÷ сигнал фосфорилированной CLK2 контрольной группы)×100

[Таблица 4]

Тестируемое соединение (№ примера)	Концентрация (нМ)	Остаточный коэффициент (%)
286	300	71,4

Ингибирование MDM4 тестируемым соединением рассчитывают как остаточный коэффициент (%) в соответствии со следующим выражением, и результаты показаны в таблице.

Остаточный коэффициент (%)=(MDM4 сигнал тестируемого соединения÷MDM4 сигнал контрольной группы)×100

[Таблица 5]

Тестируемое соединение (№ примера)	Концентрация (нМ)	Остаточный коэффициент (%)
286	300	43,6

Возбуждение p53 тестируемым соединением рассчитывают как коэффициент повышения (%) в соответствии со следующим выражением, и результаты показаны в таблице 5.

Коэффициент повышения (%)=(p53 сигнал тестируемого соединения÷p53 сигнал контрольной группы)×100

[Таблица 6]

Тестируемое соединение (№ примера)	Концентрация (нМ)	Коэффициент повышения (%)
286	300	620,7

Возбуждение p21 тестируемым соединением рассчитывают как коэффициент повышения (%) в соответствии со следующим выражением, и результаты показаны в таблице 6.

Коэффициент повышения (%)=(p21 сигнал тестируемого соединения÷p21 сигнал контрольной группы)×100

[Таблица 7]

Тестируемое соединение (№ примера)	Концентрация (нМ)	Коэффициент повышения (%)
286	300	556,4

Эти результаты показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением ингибирует фосфорилирование CLK2, снижает количество белка MDM4 и повышает количества p53 и p21 белков в клетках аденокарциномы толстого кишечника.

<u>In vitro коэффициент альтернативного сплайсинга MDM4 в клетках аденокарциномы толстого кишечника человека HCT 116</u>

1000 мкл (200000 клеток/лунку) суспензии клеток аденокарциномы толстого кишечника человека HCT116 (купленной у ATCC) высевают в 12-луночный планшет и культивируют при 37°C в течение 1 дня в 5% CO_2 газовом инкубаторе. Раствор тестируемого соединения добавляют до конечной концентрации 300 нМ, и смесь культивируют в течение 6 часов. Планшет промывают ФРФБ, клетки затем растворяют с применением RNeasy Mini Kit (QIAGEN) и экстрагируют РНК. С помощью кДНК после реакции обратной транскрипции, количество копий продукта транскрипции MDM4, содержащего экзон 6 (MDM4 FL), и продукта транскрипции MDM4, в котором экзон 6 пропущен (MDM4 c), измеряют количественной ПЦР.

Праймеры со следующей последовательностью используют для измерения.

Праймеры со следующей последовательностью используют для измерения.

MDM4 FL (Hs 00967241_m1, Thermo Fisher Scientific)

MDM4 S (прямой праймер, GACCCAAGCCCTCTCTATGATATG; обратный праймер, TCTGTAGTTCTTTTTCTGGAAGTGGAA; проба, TACTACAGCAAAGTGCAGAGG, Thermo Fisher Scientific)

Следующие олигонуклеотиды применяют для получения калибрационной кривой.

MDM4 FL Олиго (CCCTCTCTATGATATGCTAAGAAAGAATCTTGTCACTTTAGCCACTGCTACTACAGATGCTGCT CAGACTCTCGCTCTCGCACAGGATCACAGTATGGA, Thermo Fisher Scientific);

MDM4 S Олиго (TGAAAGACCCAAGCCCTCTCTATGATATGCTAAGAAAGAATCTTGTCACTTTAGCCACTGCTA CTACAGCAAAGTGCAGAGGAAAGTTCCACTTCCAGAAAAAGAACTACAGAAGACG, Thermo Fisher Scientific)

Изменение коэффициента альтернативного сплайсинга (PSI) рассчитывают в соответствии со следующим выражением, и изменения, вызванные тестируемым соединением, показаны в таблице 8.

PSI=(количество копий MDM4 FL÷(количество копий MDM4 FL+количество копий MDM4 c))×100

[Таблица 8]

Тестируемое соединение (№ примера)	PSI
Контроль (ДМСО)	75,75
286	45,81

Эти результаты показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением повышает коэффициент продукта транскрипции (MDM4 c), в котором пропущен экзон 6 MDM4 в клетках аденокарциномы толстого кишечника.

<u>In vitro ингибирование MYC-индуцированного роста клеток злокачественной меланомы человека SK-MEL-28</u>

кДНК человеческой MYC вставляют по нисходящей от TRE лентивирусного вектора (модифицированный pTPUPZ: GE Healthcare),

имеющего тетрациклиновую реактивную последовательность (TRE) в промоторной области. Полученный вирус заражают клетками злокачественной меланомы человека SK-MEL-28 (купленными в ATCC) для создания клеток SK-MEL-28 (SK-MEL-28-MYC), вызывающих экспрессию MYC в присутствии доксициклина (Takara Bio Inc.), который является производным тетрациклина. Также создают клетки SK-MEL-28 (SK-MEL-28-Контроль), имеющие пустой вектор только с модифицированным pTPUPZ. 20 мкл/лунку 2,5 мкг/мл доксициклин-содержащей среды добавляют в 96-луночный планшет, и 80 мкл/лунку (1000 клеток/лунку) клеточной суспензии добавляют и культивируют при 37°C в течение 2 дней в 5% CO_2 газовом инкубаторе. Затем добавляют 100 мкл 250 нМ раствора тестируемого соединения (конечная концентрация: 125 нМ), и смесь далее культивируют в течение 3 дней. 50 мкл/лунку реагента CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corporation) добавляют в 96-луночный планшет, количество люминесценции измеряют люминометром, и количество оставшейся АТФ определяют как количество клеток. Коэффициент ингибирования (%) роста клеток тестируемым соединением рассчитывают в соответствии со следующим выражением.

Коэффициент ингибирования (%)=(1-(количество люминесценции тестируемого соединения)÷(количество люминесценции контрольной группы))×100

Коэффициенты ингибирования тестируемых соединений показаны в таблице 9.

[Таблица 9]

Клетка	Коэффициент ингибирования (%) соединением (125 нМ) из примера 286	
	Доксициклин (-)	Доксициклин (+)
SK-MEL-28-Контроль	34,4	35,7
SK-MEL-28-MYC	24,7	69,3

Эти результаты показывают, что соединение в соответствии с данным изобретением обладает сильным ингибирующим рост действием на колонию раковых клеток, в которой MYC индуцирована, по сравнению с колонией клеток, в которой MYC не индуцирована.

Противоопухолевое действие на модели опухоли, полученной у пациента с острым миелоидным лейкозом, имеющей мутацию гена SF3B1

Опухоль, полученную у пациента с миелогенным лейкозом, имеющую мутацию в гене SF3B1, подкожно трансплантируют мыши для получения клинической модели опухоли, способной развиваться in vivo. Фрагмент опухоли подкожно трансплантируют шестинедельной самке мыши NOG (CLEA Japan, Inc.) трокаром, диаметр развившейся опухоли измеряют через 52 дня после трансплантации, и объем опухоли рассчитывают в соответствии со следующим выражением.

Объем опухоли=длинный диаметр×короткий диаметр×короткий диаметр×(1/2)

Животных с опухолью, развившейся до объема опухоли около 200 мм^3, отбирают и используют в эксперименте по шесть мышей на группу. Суспензию тестируемого соединения в 0,5% растворе метилцеллюлозы (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) вводят перорально в дозе 50 мг/кг (10 мл/кг) два раза в сутки два дня в неделю в течение 2 недель. Объем опухоли хронологически измеряют за день до начала введения и каждые 3-4 дня, конечный диаметр опухоли измеряют через день после завершения 14-дневого введения и рассчитывают объем опухоли.

Рост опухоли в группе введения тестируемого соединения по отношению к группе контрольного введения рассчитывают как значение T/C в соответствии со следующим выражением.

T/C=(объем опухоли после завершения введения в группе введения тестируемого соединения - объем опухоли за день до начала введения в группе введения тестируемого соединения)/(объем опухоли после завершения введения в группе контрольного введения - объем опухоли за день до начала введения в группе контрольного введения))×100

Значения T/C тестируемого соединения показаны в таблице 10.

[Таблица 10]

Тестируемое соединение (№ примера)	Доза (мг/кг)	T/C (%)
286	50	-30,4

Эти результаты показывают, что соединение в соответствии с

данным изобретением обладает противоопухолевым действием в модели опухоли, полученной у пациента с острым миелоидным лейкозом, имеющей мутацию в гене SF3B1.

Данная заявка основана на JP-A-2016-091717, поданной в Японии, описание которой включено сюда полностью.

ПРОМЫШЛЕНАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Соединение в соответствии с данным изобретением обладает CLK ингибирующим действием. Поэтому соединение в соответствии с данным изобретением может применяться в качестве ингибитора CLK и применяться в качестве профилактического или терапевтического агента для CLK-связанных заболеваний, включая рак.

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> TAKEDA Pharmaceutical Company Limited

<120> КОНДЕНСИРОВАННОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ
<130> W7665-00

<150> JP 2016-91717
<151> 2016-04-28

<160> 5

<210> 1
<211> 24
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая

<400> 1
gacccaagcc ctctctatga tatg 24

<210> 2
<211> 27
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая

<400> 2
tctgtagttc tttttctgga agtggaa 27

<210> 3
<211> 21
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая

<400> 3
tactacagca aagtgcagag g 21

<210> 4
<211> 99
<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая

<400> 4
ccctctctat gatatgctaa gaaagaatct tgtcacttta gccactgcta ctacagatgc 60

tgctcagact ctcgctctcg cacaggatca cagtatgga 99

<210> 5
<211> 118

<212> ДНК
<213> Искусственная последовательность

<220>
<223> Синтетическая

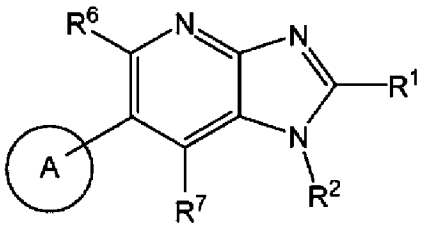
<400> 5
tgaaagaccc aagccctctc tatgatatgc taagaaagaa tcttgtcact ttagccactg 60

ctactacagc aaagtgcaga ggaaagttcc acttccagaa aaagaactac agaagacg 118

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или его соль:

[Химическая формула 1]



(I)

[где

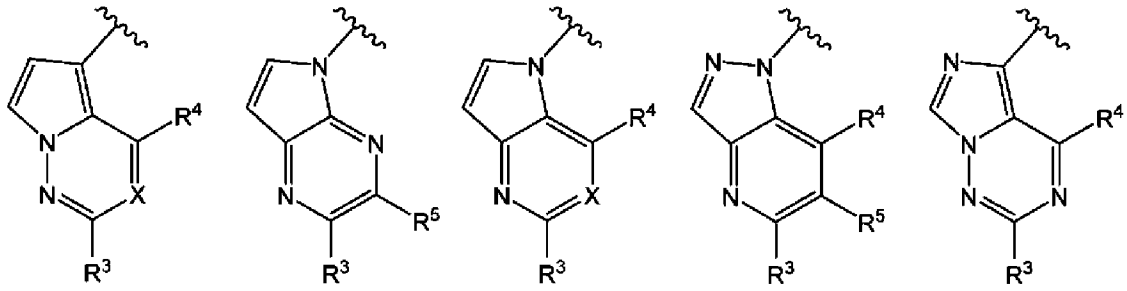
R^1 является заместителем или атомом водорода;

R^2 является необязательно замещенной углеводородной группой или необязательно замещенной гетероциклической группой;

R^6 и R^7 каждый независимо является атомом водорода, атомом галогена или необязательно замещенной углеводородной группой; и

кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклом, выбранным из следующих формул (1), (2), (3), (4) и (5):

[Химическая формула 2]



(1), (2), (3), (4), (5);

где каждый X независимо является N или $C(R^5)$; и

R^3, R^4 и R^5 каждый независимо является атомом водорода или заместителем.

2. Соединение или соль по п.1, где

R^2 является

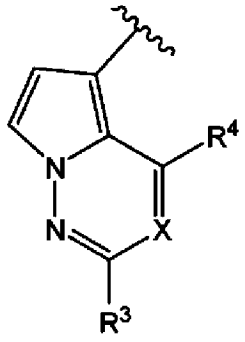
(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических групп, необязательно имеющих 1-3 необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп; или

(II) необязательно галогенированной C_{7-16} аралкильной группой.

3. Соединение или соль по п.1, где

кольцо A является

бициклическим ароматическим гетероциклом, представленным следующей формулой (1).



(1)

4. Соединение или соль по п.1, где

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой; и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой, или

(b) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 гидроксигруппы.

5. Соединение или соль по п.1, где

R^1 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) гидроксигруппы,

(c) цианогруппы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы, и

(e) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, имеющей 1-3 атома галогена;

(II) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

(b) атома галогена, и

(c) гидроксигруппы;

(III) пяти-четырнадцатичленной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные групп;

(IV) C_{1-6} алкоксигруппой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) гидроксигруппы,

(b) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, и

(c) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы;

(V) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группой; или

(VI) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) (i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы;

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти-четырнадцатичленные ароматические гетероциклические группы, необязательно имеющие 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-7 заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(e) C_{1-6} алкильной группы-C_{3-10} циклоалкильной группы,

(f) C_{1-6} алкильной группы-трех-восьмичленной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, и

(g) оксогруппы; или

(II) C_{7-16} аралкильной группой, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы,

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(c) атома галогена,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы

(e) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы,

(f) цианогруппы,

(g) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной заместителем, выбранным из

(i) C_{1-6} алкильной группы, и

(ii) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(h) нитрогруппы, и

(i) карбоксигруппы;

каждый из R^6 и R^7 является атомом водорода;

кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклом, выбранным из формул (1), (2), (3) и (4);

каждый X независимо является $C(R^5)$ или N;

R^3 является атомом водорода;

R^4 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой, или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой; и

R^5 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы,

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкил-карбонилоксигруппы,

(V) C_{1-6} алкоксигруппой,

(VI) C_{2-6} алкенильной группой, необязательно имеющей 1-3 C_{1-6} алкоксигрупп,

(VII) C_{2-6} алкинильной группой,

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой,

(IX) пяти-четырнадцатчленной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы, необязательно имеющих 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы,

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой,

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппы,

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы, и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом.

6. 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

7. 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

8. 1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

9. 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

10. Лекарственное средство, включающее соединение или соль по п.1.

11. Лекарственное средство по п.10, которое является ингибитором CLK.

12. Лекарственное средство по п.10, которое является профилактическим или терапевтическим агентом для рака.

13. Способ ингибирования CLK у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по пункту 1.

14. Способ профилактики или лечения рака у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по п.1.

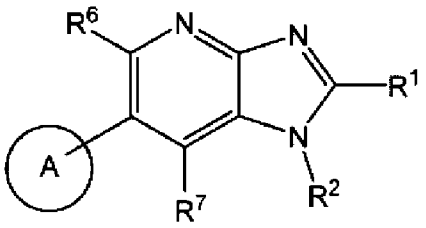
15. Применение соединения или соли по п.1 для профилактики и лечения рака по п. 1 для производства профилактического или терапевтического агента для рака.

По доверенности

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I), или его соль:

[Химическая формула 1]



(I)

[где

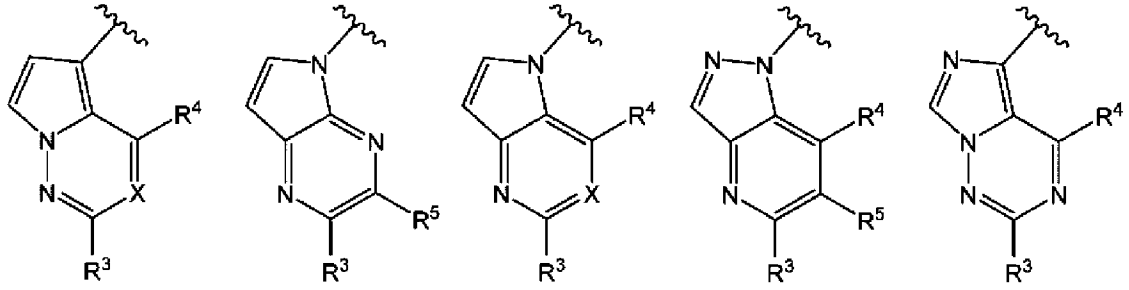
R^1 является заместителем или атомом водорода;

R^2 является необязательно замещенной углеводородной группой или необязательно замещенной гетероциклической группой;

R^6 и R^7 каждый независимо является атомом водорода, атомом галогена или необязательно замещенной углеводородной группой; и

кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклом, выбранным из следующих формул (1), (2), (3), (4) и (5):

[Химическая формула 2]



(1), (2), (3), (4), (5);

где каждый X независимо является N или $C(R^5)$; и

R^3, R^4 и R^5 каждый независимо является атомом водорода или заместителем.

2. Соединение или соль по пункту 1, где

R^2 является

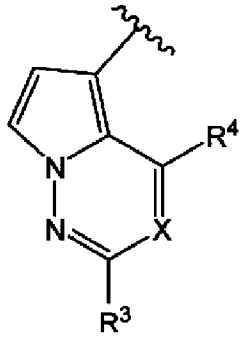
(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти- или шестичленных моноциклических ароматических гетероциклических групп, необязательно имеющих 1-3 необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп; или

(II) необязательно галогенированной C_{7-16} аралкильной группой.

3. Соединение или соль по пункту 1, где

кольцо A является

бициклическим ароматическим гетероциклом, представленным следующей формулой (1).



(1)

4. Соединение или соль по пункту 1, где

R^3 является атомом водорода;

R^4 является (a) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, или

(b) C_{1-6} алкоксигруппой; и

R^5 является (a) C_{1-6} алкоксигруппой, или

(b) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 гидроксигруппы.

5. Соединение или соль по пункту 1, где

R^1 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) гидроксигруппы,

(c) цианогруппы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы, и

(e) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, имеющей 1-3 атома галогена;

(II) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкоксигруппы,

(b) атома галогена, и

(c) гидроксигруппы;

(III) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные групп;

(IV) C_{1-6} алкоксигруппой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) гидроксигруппы,

(b) трех-восьми-членной не ароматической гетероциклической группы, и

(c) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы;

(V) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группой; или

(VI) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) (i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы;

R^2 является

(I) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-3 пяти-четырнадцати-членные ароматические гетероциклические группы, необязательно имеющие 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-7 заместителей, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена,

(ii) гидроксигруппы, и

(iii) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) необязательно галогенированной C_{3-10} циклоалкильной группы,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы,

(e) C_{1-6} алкильной группы-C_{3-10} циклоалкильной группы,

(f) C_{1-6} алкильной группы-трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, и

(g) оксогруппы; или

(II) C_{7-16} аралкильной группой, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы,

(b) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(c) атома галогена,

(d) C_{1-6} алкоксигруппы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(i) атома галогена, и

(ii) гидроксигруппы

(e) моно- или ди-C_{1-6} алкилкарбамоильной группы,

(f) цианогруппы,

(g) аминогруппы, необязательно монозамещенной или дизамещенной заместителем, выбранным из

(i) C_{1-6} алкильной группы, и

(ii) C_{1-6} алкоксикарбонильной группы,

(h) нитрогруппы, и

(i) карбоксигруппы;

каждый из R^6 и R^7 является атомом водорода;

кольцо A является бициклическим ароматическим гетероциклом, выбранным из формул (1), (2), (3) и (4);

каждый X независимо является $C(R^5)$ или N;

R^3 является атомом водорода;

R^4 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппой, или

(IV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной C_{1-6} алкильной группой; и

R^5 является

(I) атомом водорода,

(II) атомом галогена,

(III) цианогруппой,

(IV) C_{1-6} алкильной группой, необязательно имеющей 1-5 заместителей, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы,

(c) C_{1-6} алкокси-C_{1-6} алкоксигруппы,

(d) гидроксигруппы, и

(e) C_{1-6} алкил-карбонилоксигруппы,

(V) C_{1-6} алкоксигруппой,

(VI) C_{2-6} алкенильной группой, необязательно имеющей 1-3 C_{1-6} алкоксигрупп,

(VII) C_{2-6} алкинильной группой,

(VIII) циано-C_{6-14} арильной группой,

(IX) пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической группой, необязательно имеющей 1 или 2 C_{1-6} алкильных группы, необязательно имеющих 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) пяти- или шестичленной моноциклической ароматической гетероциклической группы, и

(c) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы,

(X) C_{1-6} алкилкарбонильной группой,

(XI) гидроксигруппой,

(XII) C_{1-6} алкил-пяти-четырнадцати-членной ароматической гетероциклической оксигруппы,

(XIII) трех-восьми-членной моноциклической не ароматической гетероциклической группы, необязательно имеющей 1-3 заместителя, каждый из которых выбран из

(a) атома галогена,

(b) C_{1-6} алкоксигруппы, и

(c) оксогруппы, или

(XIV) аминогруппой, необязательно монозамещенной или дизамещенной необязательно галогенированным C_{1-6} алкилом.

6. 6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1-((3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

7. 1-((5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

8. 1-((5-(1,1-дифторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

9. 1-((5-((1R)-1-фторэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-6-(4-метоксипирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин или его соль.

10. Лекарственное средство, включающее соединение или соль по пункту 1.

11. Лекарственное средство по пункту 10, которое является ингибитором CLK.

12. Лекарственное средство по пункту 10, которое является профилактическим или терапевтическим агентом для рака.

13. Способ ингибирования CLK у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по пункту 1.

14. Способ профилактики или лечения рака у млекопитающих, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по пункту 1.

15. Применение соединения или соли по пункту 1 для профилактики и лечения рака.

16. Применение соединения или соли по пункту 1 для производства профилактического или терапевтического агента для рака.