

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092263 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.01.15

(22) Дата подачи заявки
2019.03.22

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) АМИНОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СТПS1

(31) 18163772.9; 18175823.6; 18202136.0;
PCT/EP2018/086617

(32) 2018.03.23; 2018.06.04; 2018.10.23;
2018.12.21

(33) EP

(86) PCT/EP2019/057320

(87) WO 2019/180244 2019.09.26

(71) Заявитель:
СТЕП ФАРМА С.А.С. (FR)

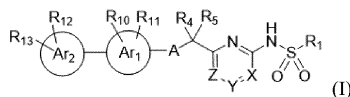
(72) Изобретатель:

Куддус Абдул, Новак Эндрю, Кузен
Дэвид, Блэкхэм Эмма, Джоунс
Джерент, Ригглесворт Джозеф,
Даффи Лорна, Бирч Луиз (GB), Жорж
Паскаль (FR), Ахмед Салех (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединение формулы (I)



и родственные аспекты.

202092263

A1

A1

202092263

АМИНОПИРИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ СТПS1 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

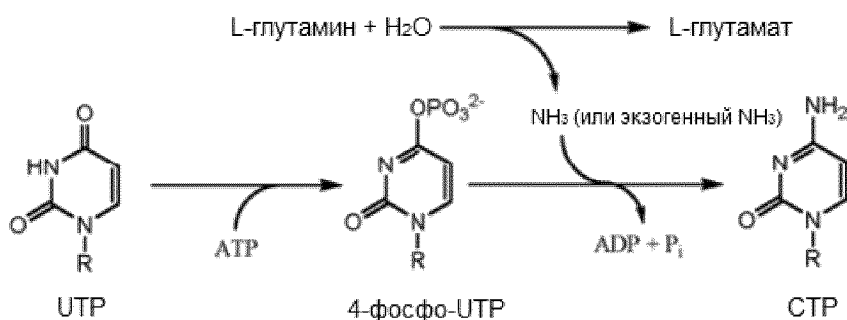
Изобретение относится к новым соединениям, способам получения таких соединений, родственным промежуточным соединениям, композициям, содержащим такие соединения, и применению таких соединений в качестве ингибиторов цитидинтрифосфат-синтазы 1, в частности, для лечения или профилактики расстройств, связанных с пролиферацией клеток.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Нуклеотиды являются ключевым строительным блоком для клеточных метаболических процессов, таких как синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК). Существует два класса нуклеотидов, которые содержат либо пуриновые, либо пиримидиновые основания, оба из которых важны для метаболических процессов. С учетом этого, было разработано множество методов лечения, нацеленных на различные аспекты синтеза нуклеотидов, с ингибированием образования некоторых пуриновых нуклеотидов и некоторых пиримидиновых нуклеотидов или тех и других.

Пиримидиновый нуклеотид, цитидин-5'-трифосфат (СТР), является предшественником, необходимым не только для анаболизма ДНК и РНК, но также фосфолипидов и для сialiрования белков. СТР происходит из двух источников: пути реутилизации и пути синтеза *de novo*, который зависит от двух ферментов, СТР-синтаз (или синтетаз) 1 и 2 (СТPS1 и СТПS2) (Evans и Guy 2004; Higgins et al. 2007; Ostrander et al. 1998).

СТPS1 и СТПS2 катализируют превращение уридинтрифосфата (УТР) и глутамина в цитидинтрифосфат (СТР) и L-глутамат:



Оба фермента имеют два домена, N-концевой домен синтетазы и C-концевой домен глутаминазы (Kursula, et al. 2006). Домен синтетазы переносит фосфат из аденозинтрифосфата (АТФ) в положение 4 УТР с получением активированного промежуточного соединения, 4-фосфо-УТР. Домен глутаминазы обеспечивает образование аммиака из глутамина через ковалентный промежуточный тиоэфир с консервативным остатком цистеина в активном центре, образуя глутамат. Этот аммоний передается от домена глутаминазы к домену синтетазы через туннель или может быть получен из

внешнего аммония. Затем этот аммоний используется доменом синтетазы для генерации СТР из 4-фосфо-UTP (Lieberman, 1956).

Хотя у людей и других эукариотических организмов СТПS присутствует в виде двух изоферментов, СТПS1 и СТПS2, функциональные различия между этими двумя изоферментами еще полностью не выяснены (van Kuilenburg, et al. 2000).

Иммунная система обеспечивает защиту от инфекций и поэтому эволюционировала в направлении быстрого реагирования на широкий спектр патогенов, которые могут воздействовать на индивидуума. Этот ответ может принимать разные формы, но расширение и дифференциация популяций иммунных клеток является критическим элементом и, следовательно, тесно связаны с быстрой пролиферацией клеток. В этой связи, активность СТР-синтазы, по-видимому, играет важную роль в синтезе ДНК и быстрой экспансии лимфоцитов после активации (Fairbanks, et al. 1995; van den Berg, et al. 1995).

Серьезным клиническим подтверждением того, что СТПS1 является критическим ферментом в пролиферации лимфоцитов человека, было обнаружение гомозиготной мутации, приводящей к потере функции (rs145092287) этого фермента, которая вызывает отчетливый и опасный для жизни иммунодефицит, характеризующийся нарушенной способностью активировать Т- и В-клетки для пролиферации в ответ на активацию, опосредованную антигенным рецептором. Было показано, что активированные дефицитные по СТПS1 клетки имеют пониженный уровень СТР. Нормальная пролиферация Т-клеток восстанавливалась в дефицитных по СТПS1 клетках в результате экспрессии СТПS1 дикого типа или путем добавления цитидина. Было обнаружено, что экспрессия СТПS1 в лимфоцитах в состоянии покоя является низкой, но быстро повышается после их активации. Экспрессия СТПS1 в других тканях в целом была низкой. В ряде клеток и тканей СТПS2, по-видимому, экспрессируется повсеместно, но на низких уровнях, и неспособность СТПS2, все еще интактного у пациентов, компенсировать мутировавший СТПS1, является подтверждением того, что СТПS1 является важным ферментом для популяций пораженных иммунных клеток у пациентов (Martin, et al. 2014).

В целом, эти данные предполагают, что СТПS1 является критическим ферментом, необходимым для удовлетворения потребности в СТР, необходимым нескольким важным популяциям иммунных клеток.

Обычно иммунный ответ жестко регулируется для обеспечения защиты от инфекции при одновременном контроле любого ответа, нацеленного на ткани хозяина. В определенных ситуациях контроль этого процесса неэффективен, что приводит к иммуноопосредованной патологии. Считается, что широкий спектр заболеваний человека возникает из-за таких несоответствующих реакций, опосредованных различными элементами иммунной системы.

Учитывая роль, которую, как полагают, играют клеточные популяции, такие как Т- и В-лимфоциты, в широком диапазоне аутоиммунных и других заболеваний, СТПS1 представляет собой мишень для нового класса иммунодепрессантов. Таким образом, ингибирование СТПS1 обеспечивает новый подход к ингибированию активированных

лимфоцитов и выбранных других популяций иммунных клеток, таких как естественные клетки-киллеры, инвариантные Т-клетки, связанные со слизистой оболочкой (MAIT), и инвариантные естественные киллерные Т-клетки, о чем свидетельствует фенотип пациентов-людей с мутациями (Martin, *et al.* 2014).

Рак может поражать несколько типов клеток и тканей, но основной причиной является нарушение контроля над делением клеток. Это очень сложный процесс, требующий тщательной координации множества путей, многие из которых еще предстоит полностью охарактеризовать. Деление клетки требует эффективной репликации ДНК клетки и других составляющих. Вмешательство в способность клетки к репликации путем нацеливания на синтез нуклеиновых кислот было основным подходом в терапии рака на протяжении многих лет. Примерами терапевтических средств, действующих таким образом, являются 6-тиогуанин, 6-мекаптопурин, 5-фторурацил, цитарабин, гемцитабин и пеметрексед.

Как упоминалось выше, пути, участвующие в обеспечении ключевых строительных блоков для репликации нуклеиновых кислот, представляют собой пути синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, и было обнаружено, что в опухолевых и неопластических клетках активирован биосинтез пиримидиновых оснований.

Активность CTPS повышается в ряде типов опухолей как гематологического, так и негематологического происхождения, хотя среди пациентов наблюдается гетерогенность. Также были установлены связи между высокими уровнями ферментов и устойчивостью к химиотерапевтическим агентам.

В настоящее время еще не совсем ясна точная роль CTPS1 и CTPS2, которую они могут играть в развитии рака. Было разработано несколько неселективных ингибиторов CTPS для онкологических показаний, которые исследовали в клинических испытаниях вплоть до фазы I/II, которые были приостановлены из-за проблем, связанных с токсичностью и эффективностью.

Большинство разработанных ингибиторов представляют собой пролекарства нуклеозидных аналогов (3-дезазауридин, СПЕС, карбодин), которые превращаются в активный трифосфорилированный метаболит в результате действия киназ, участвующих в биосинтезе пиримидина: уридин/цитидинкиназа, нуклеозидмонофосфаткиназа (NMP-киназа) и нуклеозид дифосфаткиназа (NDP-киназа). Остальные ингибиторы (ацивицин, DON) являются реактивными аналогами глутамина, которые необратимо ингибируют домен глутаминазы в CTPS. Также имеются сообщения о том, что гемцитибин обладает некоторой ингибирующей активностью в отношении CTPS (McClusky *et al.*, 2016).

Таким образом, CTPS является важной мишенью в области борьбы с раком. Природа всех вышеуказанных соединений такова, что воздействие на другие пути, вероятно, способствует эффективности, которую они проявляют при ингибировании опухолей.

Таким образом, селективные ингибиторы CTPS представляют собой привлекательный альтернативный подход к лечению опухолей. Соединения с различной активностью в отношении CTPS1 и CTPS2 открывают важные перспективы воздействия на

различные опухоли, обусловленного относительной зависимостью опухолей от этих ферментов.

Предполагается, что CTPS1 также играет роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства (Tang, et al. 2013).

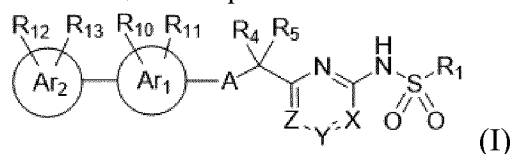
Насколько известно, на сегодняшний день нет разработанных селективных ингибиторов CTPS1. Недавно был идентифицирован пептид, селективно ингибирующий CTPS1, СТрер-3. Однако ингибирующие эффекты СТрер-3 наблюдали в бесклеточных анализах, а не на клеточном уровне. Впрочем, это не было неожиданностью, поскольку этот пептид вряд ли попадет в клетку и, следовательно, его нелегко использовать в качестве терапевтического средства (Sakamoto, et al., 2017).

Таким образом, доступная информация и данные убедительно свидетельствуют о том, что ингибиторы CTPS1 будут снижать пролиферацию ряда популяций иммунных и раковых клеток с возможностью воздействия на другие выбранные типы клеток, такие как клетки гладких мышц сосудов. Следовательно, можно ожидать, что ингибиторы CTPS1 будут полезны для лечения или профилактики в широком диапазоне патологических показаний, обусловленных этими популяциями.

Ингибиторы CTPS1 представляют собой новый подход к ингибированию выбранных компонентов иммунной системы в различных тканях и связанных с ними патологий или патологических состояний, таких как, в общих чертах, отторжение трансплантированных клеток и тканей, заболевания или расстройства, связанные с трансплантатом, аллергии и аутоиммунные заболевания. Кроме того, ингибиторы CTPS1 обладают терапевтическим потенциалом при ряде показаний к раку и для улучшения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и снижения заболеваемости и смертности, связанных с неинтимой и рестенозом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: -C(=O)NH- или -NHC(=O)-;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR₂;

Z представляет собой N или CR₃;

при условии, что когда по меньшей мере один из X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил

необязательно замещен CH_3 или CF_3 ;

R_2 представляет собой H , галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, C_{1-2} галогеналкил или OC_{1-2} галогеналкил;

R_3 представляет собой H , галоген, CH_3 , OCH_3 , CF_3 или OCF_3 ;

причем по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой H ;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})-$:

R_4 и R_5 могут быть дополнительно выбраны из галогена, OC_{1-6} галогеналкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкила, OC_{1-6} алкила и $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в паре-положении относительно амида;

R_{10} представляет собой H , галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN ;

R_{11} представляет собой H , F , Cl , C_{1-2} алкил, CF_3 , OCH_3 или CN ;

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H , галоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил, гидроксид, C_{1-4} алкил-ОН, $\text{SO}_2\text{C}_{1-2}$ алкил, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}\text{алкил})_2$, $\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкил или $\text{NR}_{23}\text{R}_{24}$; и

когда A представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})-$:

R_{12} может быть дополнительно выбран из CN , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и C_{3-6} гетероциклоалкила, содержащего один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar_2 , или R_{12} вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N -оксид (N^+-O^-);

R_{13} представляет собой H или галоген;

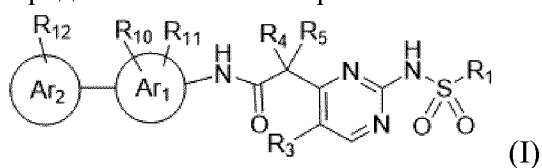
R_{21} представляет собой H , C_{1-5} алкил, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-5}$ алкил, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-5}$ алкил;

R_{22} представляет собой H или CH_3 ;

R_{23} представляет собой H или C_{1-2} алкил; и

R_{24} представляет собой H или C_{1-2} алкил.

Предпочтительно изобретение относится к соединению формулы (I):



где

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил причем циклоалкил необязательно замещен CH_3 ;

R_3 представляет собой H, галоген или CH_3 ;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

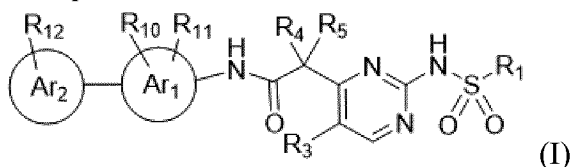
Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в пара-положении относительно амида;

R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ; и

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил.

Изобретение также относится к соединению формулы (I):



где

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH_3 ;

R_3 представляет собой H, галоген или CH_3 ;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

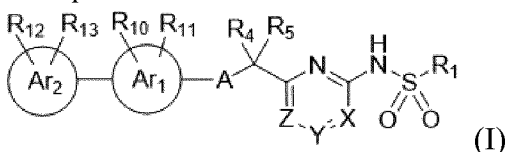
Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в пара-положении относительно амида;

R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ; и

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил.

Изобретение также относится к соединению формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: -

$C(=O)NH-$ или $-NHC(=O)-$;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR_2 ;

Z представляет собой N или CR_3 ;

при условии, что когда по меньшей мере один из X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH_3 ;

R_2 представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} галогеналкил;

R_3 представляет собой H, галоген или CH_3 ;

причем по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой H;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой $-NHC(=O)-$;

R_4 и R_5 могут быть дополнительно выбраны из галогена и OC_{1-6} алкила;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ;

R_{12} присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил, C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN или C_{2-4} алкенил; и

R_{13} представляет собой H.

Соединение формулы (I) может быть представлено в форме его соли и/или сольвата, и/или производного. Предпочтительно соединение формулы (I) может быть предоставлено в форме его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и/или производного. В частности, соединение формулы (I) может быть представлено в форме фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, такой как фармацевтически приемлемая соль.

Также предоставлены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное для использования в качестве лекарственного средства, в частности, для применения для ингибирования CTPS1 у субъекта или для профилактики или лечения соответствующих заболеваний или расстройств, при которых может быть полезным снижение пролиферации Т-клеток и/или В-клеток.

Кроме того, предоставлен способ ингибирования CTPS1 у субъекта или профилактики или лечения соответствующих заболеваний или расстройств, при которых может быть полезным снижение пролиферации Т-клеток и/или В-клеток, путем введения

нуждающемуся в этом субъекту соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного.

Также предоставлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного в производстве лекарственного средства для ингибирования CTPS1 у субъекта или для профилактики или лечения соответствующих заболеваний или расстройств, при которых может быть полезным снижение пролиферации Т-клеток и/или В-клеток.

Предпочтительно заболевание или расстройство выбирают из воспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз или красный плоский лишай; острая и/или хроническая болезнь «трансплантат-против-хозяина» (GVHD), такая как устойчивая к стероидам острая GVHD; острый лимфопролиферативный синдром (ALPS); системная красная волчанка, волчаночный нефрит или кожная волчанка; и трансплантация. Кроме того, заболевание или расстройство может быть выбрано из миастении, рассеянного склероза и склеродермии/системного склероза.

Также предоставлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное для применения при лечении рака.

Кроме того, предоставлен способ лечения рака у субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и/или производного.

Помимо этого, предоставлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

Также предоставлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или его производное для применения для улучшения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и для снижения заболеваемости и смертности, связанных с неоинтимой и рестенозом у субъекта.

Кроме того, предоставлен способ улучшения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и для снижения заболеваемости и смертности, связанных с неоинтимой и рестенозом у субъекта, путем введения нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и/или производного.

Дополнительно предоставлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного в производстве лекарственного средства для ускорения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и для снижения заболеваемости и смертности, связанной с неоинтимой и рестенозом у субъекта.

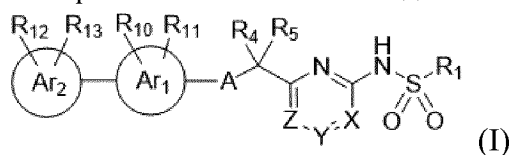
Также предоставлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват, и/или производное, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Также предоставлены способы получения соединений формулы (I) и новых

промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ.

Изобретение относится к соединению формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: -C(=O)NH- или -NHC(=O)-;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR₂;

Z представляет собой N или CR₃;

при условии, что когда по меньшей мере один X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃ или CF₃;

R₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил, OC₁₋₂алкил, C₁₋₂галогеналкил или OC₁₋₂галогеналкил;

R₃ представляет собой H, галоген, CH₃, OCH₃, CF₃ или OCF₃;

причем по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой H;

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-ОН, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆циклоалкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆гетероциклоалкил, C₁₋₃алкилен-OC₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой -NHC(=O)-:

R₄ и R₅ могут быть дополнительно выбраны из галогена, OC₁₋₆галогеналкила, OC₀₋₂алкиленC₃₋₆циклоалкила, OC₀₋₂алкиленC₃₋₆гетероциклоалкила, OC₁₋₆алкила или NR₂₁R₂₂;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

R₁₀ представляет собой H, галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, OC₁₋₂алкил, OC₁₋₂галогеналкил или CN;

R₁₁ представляет собой H, F, Cl, C₁₋₂алкил, CF₃, OCH₃ или CN;

R₁₂ присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R₁₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, OC₁₋₄алкил, OC₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, C₁₋₄галогеналкил, OC₁₋₄галогеналкил, гидроксигруппа, C₁₋₄алкил-ОН, SO₂C₁₋₂алкил, C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, NHC(O)C₁₋₃алкил или NR₂₃R₂₄; и

когда A представляет собой -NHC(=O)-:

R₁₂ может быть дополнительно выбран из CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ и C₃-

гетероциклоалкила, содержащего один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar2, или R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻);

R₁₃ представляет собой H или галоген;

R₂₁ представляет собой H, C₁₋₅алкил, C(O)C₁₋₅алкил, C(O)OC₁₋₅алкил;

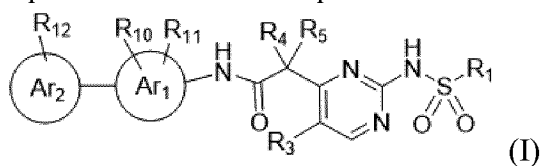
R₂₂ представляет собой H или CH₃;

R₂₃ представляет собой H или C₁₋₂алкил; и

R₂₄ представляет собой H или C₁₋₂алкил;

или его соли, и/или сольвату, и/или производному.

Предпочтительно изобретение относится к соединению формулы (I):



где

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил или C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃;

R₃ представляет собой H, галоген или CH₃;

каждый из R₄ и R₅ независимо представляет собой H, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₃алкилен-OC₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероциклоалкил;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

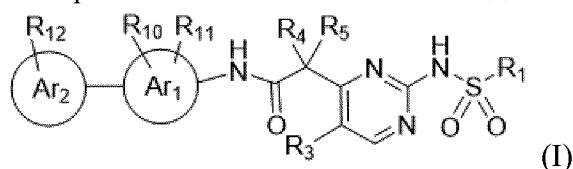
R₁₀ представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил, OC₁₋₂алкил, OC₁₋₂галогеналкил или CN;

R₁₁ представляет собой H, F, CH₃ или OCH₃; и

R₁₂ присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R₁₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, OC₁₋₄алкил, OC₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, CN, C₁₋₄галогеналкил, OC₁₋₄галогеналкил;

или его соли, и/или сольвату, и/или производному.

Изобретение также относится к соединению формулы (I):



где

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил или C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃;

R₃ представляет собой H, галоген или CH₃;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в пара-положении относительно амида;

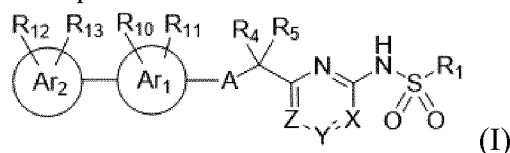
R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ; и

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил;

или его соли, и/или сольвату, и/или производному.

Изобретение также относится к соединению формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: $-C(=O)NH-$ или $-NHC(=O)-$;

X представляет собой N или CH ;

Y представляет собой N или CR_2 ;

Z представляет собой N или CR_3 ;

при условии, что когда по меньшей мере один X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH_3 ;

R_2 представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} галогеналкил;

R_3 представляет собой H, галоген или CH_3 ;

причем по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой H;

каждый из R_4 и R_5 независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой $-NHC(=O)-$:

R_4 и R_5 могут быть дополнительно выбраны из галогена и OC_{1-6} алкила;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в пара-положении относительно амида;

R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил, C_{1-2} галогеналкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2}

$_2$ галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ;

R_{12} присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил, C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN или C_{2-4} алкенил; и

R_{13} представляет собой H;

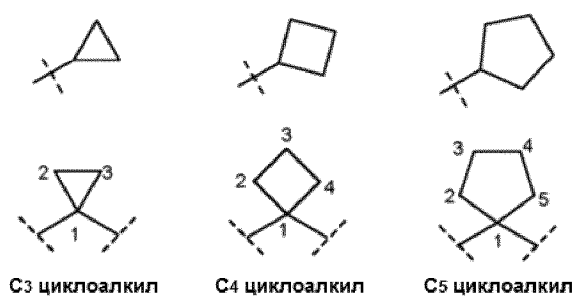
или его соли, и/или сольвату, и/или производному.

В контексте настоящего описания термин ‘алкил’, как в C_{1-3} алкиле, C_{1-4} алкиле, C_{1-5} алкиле или C_{1-6} алкиле, отдельно или в составе более крупной группы, такой как О-алкильная группа (например, OC_{1-3} алкил, OC_{1-4} алкил и OC_{1-5} алкил), представляет собой линейную или разветвленную, полностью насыщенную углеводородную цепь, содержащую определенное количество атомов углерода. Примеры алкильных групп включают C_{1-5} алкильные группы: метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и *n*-пентил, *втор*-пентил и 3-пентил, в частности, C_{1-3} алкильные группы, такие как метил, этил, *n*-пропил и *изо*-пропил. Ссылка на «пропил» включает *n*-пропил и *изо*-пропил, и ссылка на «бутил» включает *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. Примеры О-алкильных групп включают OC_{1-4} алкильные группы: метокси, этокси, пропокси (которая включает *n*-пропокси и *изо*-пропокси) и бутокси (которая включает *n*-бутокси, *изо*-бутокси, *втор*-бутокси и *трет*-бутокси). В контексте настоящего описания C_6 алкильные группы, отдельно или в составе более крупной группы, такой как OC_6 алкильная группа, представляет собой линейную или разветвленную, полностью насыщенную углеводородную цепь, содержащую шесть атомов углерода. Примеры C_6 алкильных групп включают *n*-гексил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил и 2,3-диметилбутил.

В контексте настоящего описания термин ‘алкилен’, как в C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкиле, C_{1-2} алкилен- OC_{1-2} алкиле или OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкиле, представляет собой бифункциональную линейную или разветвленную, полностью насыщенную углеводородную цепь, содержащую определенное количество атомов углерода. Примеры C_{0-2} алкиленовых групп включают отсутствие алкилена (т.е. C_0), метилен (C_1) и этилен (C_2).

В контексте настоящего описания термин ‘алкенил’, как в C_{2-4} алкениле, представляет собой линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую определенное количество атомов углерода и двойные углерод-углеродные связи.

В контексте настоящего описания термин ‘циклоалкил’, как в C_{3-5} циклоалкиле или C_{3-6} циклоалкиле, отдельно в составе более крупной группы, такой как OC_{3-5} циклоалкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, представляет собой полностью насыщенное углеводородное кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают C_{3-6} циклоалкильные группы: циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, в частности C_{3-5} циклоалкильные группы, такие как циклопропил, циклобутил и циклопентил.



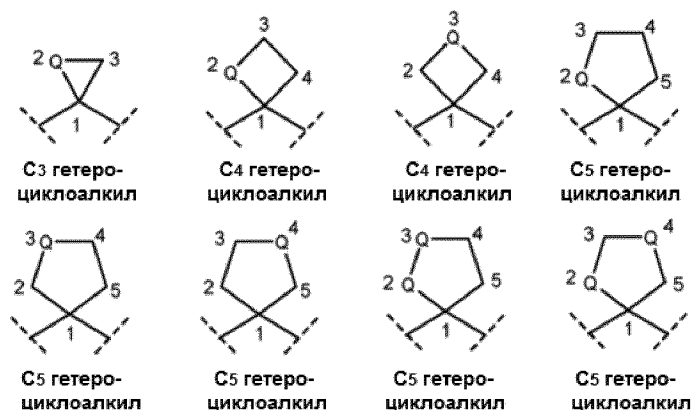
В контексте настоящего описания термин ‘гетероциклоалкил’, как в C_{3-6} гетероциклоалкиле или C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкиле, представляет собой полностью насыщенное углеводородное кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода, и может включать атом углерода, через который присоединена циклоалкильная группа, причем по меньшей мере один из атомов углерода в кольце замещен гетероатомом, таким как N, S или O. В зависимости от валентности атом(ы) азота может быть соединен с атомом водорода с образованием NH группы. Альтернативно, атом(ы) азота может быть замещен (например, один атом азота замещен), например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$. Если гетероатом кольца представляет собой S, термин ‘гетероциклоалкил’ включает группы, в которых атом(ы) S замещен (например, один атом S замещен) одним или двумя атомами кислорода (т.е. $S(O)$ или $S(O)_2$). Альтернативно, любой атом(ы) серы в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным.

Примеры C_{3-6} гетероциклоалкильных групп включают группы, содержащие один гетероатом, например содержащие один гетероатом (например, кислород), или содержащие два гетероатома (например, два атома кислорода или один атом кислорода и один атом азота). Конкретные примеры C_{3-6} гетероциклоалкила, содержащего один атом кислорода, включают оксиранил, оксетанил, 3-диоксоланил, морфолинил, 1,4-оксатианил, тетрагидропиранил, 1,4-тиоксанил и 1,3,5-триоксанил. Примеры C_{3-6} гетероциклоалкила включают группы, содержащие один атом кислорода, например содержащие один атом кислорода, или содержащие два атома кислорода. Конкретные примеры C_{3-6} гетероциклоалкила, содержащего один атом кислорода, включают оксиранил, оксетанил, 3-диоксоланил, морфолинил, 1,4-оксатианил, тетрагидропиранил, 1,4-тиоксанил и 1,3,5-триоксанил.

В одном из вариантов осуществления в контексте настоящего описания термин ‘гетероциклоалкил’, как в C_{3-6} гетероциклоалкиле, представляет собой полностью насыщенное углеводородное кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода, и может включать атом углерода, через который присоединена циклоалкильная группа, причем по меньшей мере один из атомов углерода в кольце замещен гетероатомом, таким как N, S или O. Примеры C_{3-6} гетероциклоалкильных групп включают группы, содержащие один гетероатом, например содержащие один гетероатом (например,

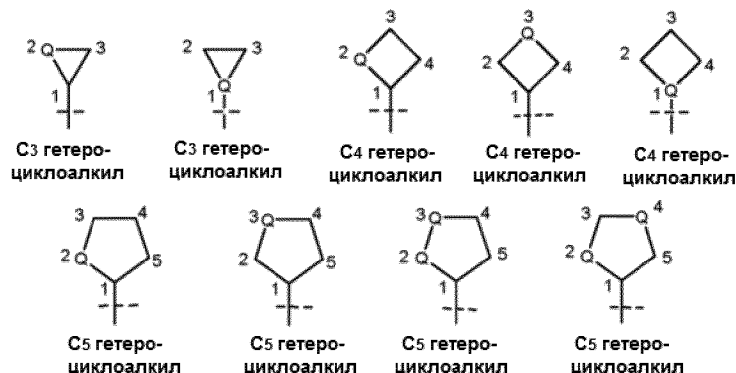
кислород) или содержащие два гетероатома (например, два атома кислорода или один атом кислорода и один атом азота).

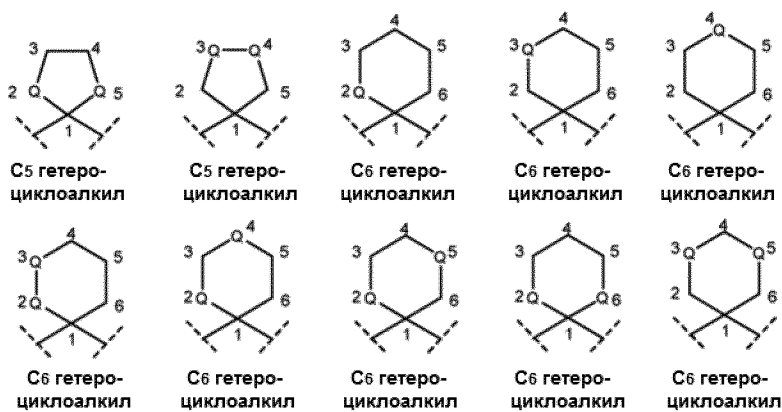
Гетероциклоалкильные группы могут иметь следующие структуры:



где каждое Q представляет собой гетероатом, независимо выбранный из O, N или S. Когда Q представляет собой N, то согласно валентности, атом(ы) азота может быть соединен с атомом водорода с образованием NH группы. Альтернативно, атом(ы) азота может быть замещен (например, один атом азота замещен), например C₁₋₄алкилом, C(O)H, C(O)C₁₋₄алкилом, C(O)OC₁₋₄алкилом, C(O)OC₁₋₄алкиларилом, таким как C(O)OBz, C(O)NHC₁₋₄алкилом, C(O)NHC₁₋₄алкиларилом, таким как C(O)NHBz, Fmoc группой, C(O)C₁₋₄галогеналкилом, C(O)OC₁₋₄галогеналкилом или C(O)NHC₁₋₄галогеналкилом, таким как C(O)OtBu. Когда любое Q представляет собой S, атомы S могут быть замещены (например, один атом S замещен) одним или двумя атомами кислорода (т.е. S(O) или S(O)₂). Альтернативно, любой атом(ы) серы в C₃₋₆гетероциклоалкильном кольце не является замещенным.

Гетероциклоалкильные группы также могут иметь следующие структуры:





где каждое Q независимо выбирают из O, N или S, например O или N. Когда Q представляет собой N, то согласно валентности, атом(ы) азота может быть соединен с атомом водорода с образованием NH группы. Альтернативно, атом(ы) азота может быть замещен (например, один атом азота замещен), например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$. Когда любое Q представляет собой S, атомы S могут быть замещены (например, один атом S замещен) одним или двумя атомами кислорода (т.е. $S(O)$ или $S(O)_2$). Альтернативно, любой атом(ы) серы в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным.

Когда A представляет собой $-C(=O)NH$, и R_4 и/или R_5 представляет собой C_0 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, или когда R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, любой гетероатом в гетероциклоалкиле может не быть присоединенным непосредственно к углероду, к которому присоединены R_4 и R_5 .

Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой полностью насыщенное углеводородное кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода, где по меньшей мере один из атомов углерода замещен гетероатомом, таким как N, S или O, причем согласно валентности, любой атом азота соединен с атомом водорода, и причем атом S не присутствует в виде оксида.

В контексте настоящего описания термин ‘гало’ или ‘галоген’ относится к фтору, хлору, бром или йоду. Конкретными примерами галогена являются фтор и хлор, особенно фтор.

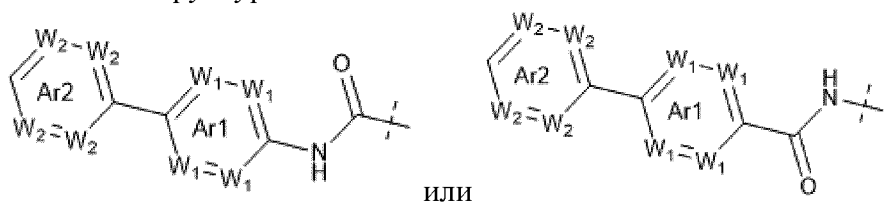
В контексте настоящего описания, термин ‘галогеналкил’, как в C_{1-6} галогеналкиле, например C_{1-4} галогеналкиле, отдельно или в составе более крупной группы, такой как O-галогеналкильная группа, как в OC_{1-6} галогеналкиле, например в OC_{1-4} галогеналкиле, представляет собой линейную или разветвленную полностью насыщенную углеводородную цепь, содержащую определенное количество атомов углерода и по меньшей мере один атом галогена, такой как фтор или хлор, особенно фтор. Примером галогеналкила является CF_3 . Дополнительными примерами галогеналкила являются CHF_2

и CH_2CF_3 . Примеры О-галогеналкила включают OCF_3 , OCHF_2 и OCH_2CF_3 .

В контексте настоящего описания термин ‘6-членный арил’ относится к фенильной группе.

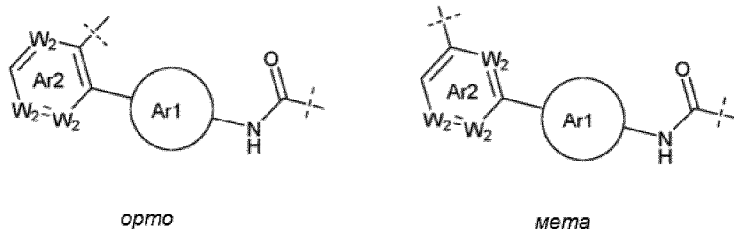
В контексте настоящего описания термин ‘6-членный гетероарил’ относится к 6-членным ароматическим кольцам, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, азот). Примеры 6-членных гетероариллов включают один атом азота (пиридинил), два атома азота (пиридазинил, пиримидинил или пиазинил) и три атома азота (триазинил).

В контексте настоящего описания фраза ‘в пара-положении относительно амида’, например по отношению к положению Ar_2 , означает образование соединений со следующими подструктурами:

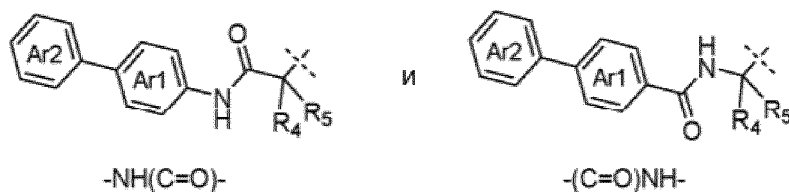


где W_1 может представлять собой N, CH, CR_{10} или CR_{11} , и W_2 может представлять собой N, CH или CR_{12} в соответствии с определениями, приведенными для соединений формулы (I). W_2 также может представлять собой CR_{13} в соответствии с определениями, приведенными для соединений формулы (I).

В контексте настоящего описания термины ‘орто’ и ‘мета’, например, когда используется в отношении определения положения R_{12} в Ar_2 относительно Ar_1 , означают возможное образование следующих структур:



Фраза ‘А представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ или $-\text{NHC}(=\text{O})-$ ’, означает образование следующих структур:



В одном из вариантов осуществления А представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$. В другом варианте осуществления А представляет собой $-\text{NHC}(=\text{O})-$.

В одном из вариантов осуществления Х представляет собой N. В другом варианте осуществления Х представляет собой CH.

В одном из вариантов осуществления, Y представляет собой N. В другом варианте

осуществления Y представляет собой CR₂.

В одном из вариантов осуществления, Z представляет собой N. В другом варианте осуществления Z представляет собой CR₃.

Предпочтительно X представляет собой N, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой CR₃. Альтернативно, X представляет собой CH, Y представляет собой N, и Z представляет собой CR₃. Альтернативно, X представляет собой CH, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой CR₃. Альтернативно, X представляет собой CH, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой N. Альтернативно, X представляет собой N, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой N.

В одном из вариантов осуществления изобретения R₁ представляет собой C₁₋₅алкил. Когда R₁ представляет собой C₁₋₅алкил, R₁ может представлять собой метил, этил, пропил (н-пропил или изопропил), бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил или *трет*-бутил) или пентил (например, н-пентил, втор-пентил или 3-пентил).

Во втором варианте осуществления изобретения R₁ представляет собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. В некоторых вариантах осуществления R₁ может представлять собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил. В других вариантах осуществления R₁ может представлять собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₁алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₀₋₂алкиленC₃циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₀₋₂алкиленC₄циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. R₁ может представлять собой C₀₋₂алкиленC₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃. Предпочтительно, если C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил необязательно замещен CH₃, CH₃ находится в точке присоединения C₃₋₅циклоалкила к C₀₋₂алкилену.

В третьем варианте осуществления R₁ представляет собой CF₃.

Предпочтительно R₁ представляет собой циклопропил, циклопропил, замещенный CH₃ в точке присоединения, циклобутил, CH₃ или CH₂CH₃. В частности, R₁ представляет собой циклопропил, циклобутил, CH₃ или CH₂CH₃, особенно циклопропил.

В одном из вариантов осуществления R₂ представляет собой H. Во втором варианте осуществления R₂ представляет собой галоген, такой как F, Cl или Br, например Cl или Br. В третьем варианте осуществления R₂ представляет собой C₁₋₂алкил. Когда R₂ представляет собой C₁₋₂алкил, R₂ может представлять собой метил или этил, такой как метил. В четвертом варианте осуществления R₂ представляет собой OC₁₋₂алкил. Когда R₂ представляет собой OC₁₋₂алкил, может представлять собой OCH₃ или OEt, такой как OCH₃. В пятом варианте осуществления R₂ представляет собой C₁₋₂галогеналкил. Когда R₂ представляет собой C₁₋₂галогеналкил, R₂ может представлять собой CF₃ или CH₂CF₃, такой как CF₃. В шестом варианте осуществления R₂ представляет собой OC₁₋₂галогеналкил. Когда R₂ представляет

собой OC_{1-2} галогеналкил, R_2 может представлять собой OCF_3 или OCH_2CF_3 , такой как OCF_3 .

Предпочтительно R_2 представляет собой H , CH_3 или CF_3 , такой как H или CH_3 , в частности H .

В одном из вариантов осуществления R_3 представляет собой H . Во втором варианте осуществления R_3 представляет собой галоген, в частности, хлор или фтор, особенно фтор. В третьем варианте осуществления R_3 представляет собой CH_3 . В четвертом варианте осуществления R_3 представляет собой OCH_3 . В пятом варианте осуществления R_3 представляет собой CF_3 . В шестом варианте осуществления R_3 представляет собой OCF_3 .

Предпочтительно R_3 представляет собой H , галоген, в частности, хлор или фтор, особенно фтор, CH_3 или CF_3 . Более предпочтительно R_3 представляет собой H или F , например H .

Предпочтительно по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой H .

В одном из вариантов осуществления R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил или цикlopентил, в частности, циклопропил или цикlopентил. Во втором варианте осуществления R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как гетероциклогексил, в частности, тетрагидропиранил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце, может быть замещен, например, C_{1-4} алкилом, $\text{C}(\text{O})\text{H}$, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкилом, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкилом, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкиларилом, таким как $\text{C}(\text{O})\text{OBz}$, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкилом, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ алкиларилом, таким как $\text{C}(\text{O})\text{NHBz}$, Fmoc группой, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ галогеналкилом, $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ галогеналкилом или $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$. Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В третьем варианте осуществления R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, в частности, C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил (н-пропил или изопропил) или бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил или *трет*-бутил). В четвертом варианте осуществления R_4 представляет собой C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, в частности, C_{1-2} алкилен- OC_{1-2} алкил, такой как C_1 алкилен- OC_1 алкил, C_2 алкилен- OC_1 алкил, C_1 алкилен- OC_2 алкил или C_2 алкилен- OC_2 алкил. В пятом варианте осуществления R_4 представляет собой H . В шестом варианте осуществления R_4 представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, особенно фтор. В седьмом варианте осуществления R_4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, такой как CF_3 или CH_2CF_3 . В восьмом варианте осуществления R_4 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил, C_1 алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_2 алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_3 циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_4 циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_5 циклоалкил или C_{0-2} алкилен C_6 циклоалкил. В девятом варианте осуществления R_4 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как C_{3-6} гетероциклоалкил, C_1 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_2 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{0-2} алкилен C_3 гетероциклоалкил, C_{0-2} алкилен C_4 гетеро-циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_5 гетероциклоалкил или C_{0-2} алкилен C_6 гетероциклоалкил. Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой

гетероциклопропильное, гетероциклобутильное, гетероциклопентильное или гетероциклогексильное кольцо, такое как гетероциклогексильное кольцо. Предпочтительно гетероциклопентильное кольцо представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил. Предпочтительно гетероциклогексильное кольцо представляет собой тетрагидропиранил или пиперидинил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$. Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В десятом варианте осуществления R_4 представляет собой C_{1-6} алкил-ОН, такой как CH_2OH или CH_2CH_2OH . В одиннадцатом варианте осуществления R_4 представляет собой OC_{1-6} галогеналкил, такой как OC_{1-4} галогеналкил, такой как OCF_3 или $OSiH_2$. В двенадцатом варианте осуществления R_4 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, такой как OC_{3-6} циклоалкил, OC_1 алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_2 алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_3 циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_4 циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_5 циклоалкил или OC_{0-2} алкилен C_6 циклоалкил. В тринадцатом варианте осуществления R_4 представляет собой OC_{1-6} алкил, в частности, OC_{1-4} алкил, такой как метокси, этокси, пропокси (н-пропокси или изопропокси) или бутокси (н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси). В четырнадцатом варианте осуществления R_4 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как OC_{3-6} гетероциклоалкил, OC_1 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_2 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_3 гетероциклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_4 гетероциклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_5 гетероциклоалкил или OC_{0-2} алкилен C_6 гетероциклоалкил. Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой гетероциклопропильное, гетероциклобутильное, гетероциклопентильное или гетероциклогексильное кольцо, такое как гетероциклогексильное кольцо. Предпочтительно гетероциклопентильное кольцо представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил. Предпочтительно гетероциклогексильное кольцо представляет собой тетрагидропиранил или пиперидинил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OtBu$. Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В пятнадцатом варианте осуществления R_4 представляет собой $NR_{21}R_{22}$.

Когда А представляет собой $-NHC(=O)-$ или $-C(=O)NH-$, предпочтительно R_4 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил-ОН, C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил.

гетероциклоалкил. Когда А представляет собой -NHC(=O)- , предпочтительно R_4 может быть дополнительно выбран из галогена, OC_{1-6} галогеналкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкила, OC_{1-6} алкила или $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$.

Предпочтительно R_4 представляет собой H, фтор, CH_3 , этил, OCH_3 или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, такой как фтор, этил, OCH_3 или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

Предпочтительно R_4 представляет собой H, CH_3 , этил или $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, в частности, CH_3 или этил.

Предпочтительно R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил или цикlopентил, в частности, цикlopентил.

Предпочтительно R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклогексил, такой как тетрагидропиранил или пиперидинил, особенно тетрагидропиранил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, C(O)H , C(O)C_{1-4} алкилом, C(O)OC_{1-4} алкилом, C(O)OC_{1-4} алкиларилом, таким как C(O)OBz , C(O)NHC_{1-4} алкилом, C(O)NHC_{1-4} алкиларилом, таким как C(O)NHBz , Fmoc группой, C(O)C_{1-4} галогеналкилом, C(O)OC_{1-4} галогеналкилом или C(O)NHC_{1-4} галогеналкилом, таким как C(O)OtBu . Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным.

Предпочтительно R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклобутил, такой как азетидинил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, C(O)H , C(O)C_{1-4} алкилом, C(O)OC_{1-4} алкилом, C(O)OC_{1-4} алкиларилом, таким как C(O)OBz , C(O)NHC_{1-4} алкилом, C(O)NHC_{1-4} алкиларилом, таким как C(O)NHBz , Fmoc группой, C(O)C_{1-4} галогеналкилом, C(O)OC_{1-4} галогеналкилом или C(O)NHC_{1-4} галогеналкилом, таким как C(O)OtBu . Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным.

Когда R_4 представляет собой $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, в одном из вариантов осуществления R_{21} представляет собой H. Во втором варианте осуществления R_{21} представляет собой C_{1-5} алкил, такой как метил, этил или пропил, особенно метил. В третьем варианте осуществления R_{21} представляет собой C(O)C_{1-5} алкил, такой как C(O)CH_3 . В четвертом варианте осуществления R_{21} представляет собой C(O)OC_{1-5} алкил, такой как C(O)OCH_3 или C(O)O-трет-бутил .

Когда R_4 представляет собой $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, в одном из вариантов осуществления R_{22} представляет собой H. Во втором варианте осуществления R_{22} представляет собой метил.

Например, R_4 представляет собой NH_2 , $\text{N(CH}_3)_2$, NHC(O)CH_3 , NHC(O)OCH_3 , NHC(O)Oтрет-бутил и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, особенно $\text{N(CH}_3)_2$, NHC(O)CH_3 , NHC(O)OCH_3 .

Предпочтительно R_{21} представляет собой C(O)OCH_3 , и R_{22} представляет собой H. Предпочтительно R_{21} представляет собой C(O)CH_3 , и R_{22} представляет собой H. Предпочтительно R_{21} и R_{22} оба представляют собой CH_3 . Предпочтительно R_{21} и R_{22} оба представляют собой H.

В одном из вариантов осуществления R_5 представляет собой C_{1-6} алкил, в частности, C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил (н-пропил или изопропил) или бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил или *трет*-бутил). Во втором варианте осуществления R_5 представляет собой C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, в частности, C_{1-2} алкилен- OC_{1-2} алкил, такой как C_1 алкилен- OC_1 алкил, C_2 алкилен- OC_1 алкил, C_1 алкилен- OC_2 алкил или C_2 алкилен- OC_2 алкил. В третьем варианте осуществления R_5 представляет собой H. В четвертом варианте осуществления R_5 представляет собой галоген, такой как хлор или фтор, особенно фтор. В пятом варианте осуществления R_5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, такой как CF_3 или CH_2CF_3 . В шестом варианте осуществления R_5 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, такой как C_{3-6} циклоалкил, C_1 алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_2 алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_3 циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_4 циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_5 циклоалкил или C_{0-2} алкилен C_6 циклоалкил. В седьмом варианте осуществления R_5 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как C_{3-6} гетероциклоалкил, C_1 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_2 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{0-2} алкилен C_3 гетероциклоалкил, C_{0-2} алкилен C_4 гетеро-циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_5 гетероциклоалкил или C_{0-2} алкилен C_6 гетероциклоалкил. Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой гетероциклопропильное, гетероциклобутильное, гетероциклопентильное или гетероциклогексильное кольцо, такое как гетероциклогексильное кольцо. Предпочтительно гетероциклопентильное кольцо представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил. Предпочтительно гетероциклогексильное кольцо представляет собой тетрагидропиранил или пиперидинил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$. Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В восьмом варианте осуществления R_5 представляет собой C_{1-6} алкил-ОН, такой как CH_2OH или CH_2CH_2OH . В девятом варианте осуществления R_5 представляет собой OC_{1-6} галогеналкил, такой как OC_{1-4} галогеналкил, такой как OCF_3 или $OCNHF_2$. В десятом варианте осуществления R_5 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, такой как OC_{3-6} циклоалкил, OC_1 алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_2 алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_3 циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_4 циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_5 циклоалкил или OC_{0-2} алкилен C_6 циклоалкил. В одиннадцатом варианте осуществления R_5 представляет собой OC_{1-6} алкил, в частности, OC_{1-4} алкил, такой как метокси, этокси, пропокси (н-пропокси или изопропокси) или бутокси (н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси). В двенадцатом варианте осуществления R_5 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как OC_{3-6} гетероциклоалкил, OC_1 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_2 алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_3 гетероциклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_4 гетеро-циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_5 гетероциклоалкил или OC_{0-2} алкилен C_6 гетероциклоалкил. Предпочтительно

гетероциклоалкил представляет собой гетероциклопропильное, гетероциклобутильное, гетероциклопентильное или гетероциклогексильное кольцо, такое как гетероциклогексильное кольцо. Предпочтительно гетероциклопентильное кольцо представляет собой тетрагидрофуранил или пирролидинил. Предпочтительно гетероциклогексильное кольцо представляет собой тетрагидропиранил или пиперидинил. Любой атом азота, например один атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, Fmoc группой, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$. Предпочтительно любой атом азота в C_{3-6} гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В тринадцатом варианте осуществления R_5 представляет собой $NR_{21}R_{22}$.

Когда A представляет собой $-NHC(=O)-$ или $-C(=O)NH-$, R_5 представляет собой предпочтительно H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил-ОН, C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил. Когда A представляет собой $-NHC(=O)-$, R_5 могут быть дополнительно выбраны предпочтительно из галогена, OC_{1-6} галогеналкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкила, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкила, OC_{1-6} алкила или $NR_{21}R_{22}$.

Когда R_5 представляет собой $NR_{21}R_{22}$, в одном из вариантов осуществления R_{21} представляет собой H . Во втором варианте осуществления R_{21} представляет собой C_{1-5} алкил, такой как метил, этил или пропил, особенно метил. В третьем варианте осуществления R_{21} представляет собой $C(O)C_{1-5}$ алкил, такой как $C(O)CH_3$. В четвертом варианте осуществления R_{21} представляет собой $C(O)OC_{1-5}$ алкил, такой как $C(O)OCH_3$ или $C(O)Ompet$ -бутил.

Когда R_5 представляет собой $NR_{21}R_{22}$, в одном из вариантов осуществления R_{22} представляет собой H . Во втором варианте осуществления R_{22} представляет собой метил.

Например, R_5 представляет собой NH_2 , $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)OCH_3$, $NHC(O)Ompet$ -бутил и CH_2CH_2OH , особенно $N(CH_3)_2$, $NHC(O)CH_3$, $NHC(O)OCH_3$.

Предпочтительно R_{21} представляет собой $C(O)OCH_3$, и R_{22} представляет собой H . Предпочтительно R_{21} представляет собой $C(O)CH_3$, и R_{22} представляет собой H . Предпочтительно R_{21} и R_{22} оба представляют собой CH_3 . Предпочтительно R_{21} и R_{22} оба представляют собой H .

Предпочтительно R_5 представляет собой H , F , CH_3 или этил, такой как H , CH_3 или этил.

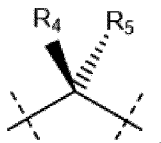
Предпочтительно R_4 представляет собой H , CH_3 , этил или $CH_2CH_2OCH_3$, и R_5 представляет собой H , CH_3 или этил, в частности, R_4 представляет собой CH_3 или этил, и R_5 представляет собой H , метил или этил. Например, R_4 и R_5 представляют собой H , R_4 и R_5 представляют собой метил, R_4 и R_5 представляют собой этил, или R_4 представляет собой $CH_2CH_2OCH_3$ и R_5 представляет собой H .

Предпочтительно R_4 представляет собой F, и R_5 представляет собой этил.

Предпочтительно R_4 представляет собой F, и R_5 представляет собой F.

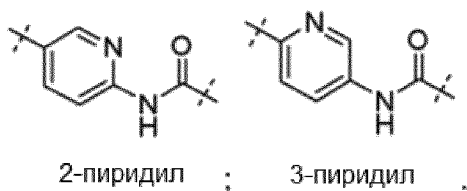
Предпочтительно R_4 представляет собой этил, и R_5 представляет собой H.

Предпочтительно R_4 и R_5 расположены в следующей конфигурации:



В одном из вариантов осуществления $Ar1$ представляет собой 6-членный арил, т.е. фенил. Во втором варианте осуществления $Ar1$ представляет собой 6-членный гетероарил, в частности, содержащий один атом азота (пиридил) или два атома азота (пиридазинил, пиримидинил или пиазинил).

В частности, $Ar1$ представляет собой фенил, 2-пиридил или 3-пиридил, такой как фенил или 2-пиридил. Нумерация положений в $Ar1$ приведена относительно амида, причем углерод в точке присоединения обозначен положением 1, и другие числа указывают относительное расположение атомов азота, например:



В одном из вариантов осуществления R_{10} представляет собой H. Во втором варианте осуществления R_{10} представляет собой галоген, например фтор или хлор. В третьем варианте осуществления R_{10} представляет собой C_{1-3} алкил, такой как C_{1-2} алкил, такой как CH_3 или этил. В четвертом варианте осуществления R_{10} представляет собой OC_{1-2} алкил, такой как OCH_3 или этокси. В пятом варианте осуществления R_{10} представляет собой OC_{1-2} галогеналкил, такой как OCF_3 . В шестом варианте осуществления R_{10} представляет собой CN. В седьмом варианте осуществления, R_{10} представляет собой C_{1-2} галогеналкил, такой как CF_3 .

Предпочтительно R_{10} представляет собой H, фтор, хлор, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 или CN, такой как H, фтор, хлор, CH_3 , OCH_3 , OCF_3 или CN, в частности, H, фтор, хлор, OCH_3 , OCF_3 или CN, особенно H или фтор.

Предпочтительно R_{10} представляет собой H, F или CH_3 .

В одном из вариантов осуществления R_{11} представляет собой H. Во втором варианте осуществления R_{11} представляет собой F. В третьем варианте осуществления, R_{11} представляет собой C_{1-2} алкил, такой как CH_3 или Et, такой как CH_3 . В четвертом варианте осуществления R_{11} представляет собой OCH_3 . В пятом варианте осуществления, R_{11} представляет собой Cl. В шестом варианте осуществления, R_{11} представляет собой Et. В седьмом варианте осуществления, R_{11} представляет собой CF_3 . В восьмом варианте осуществления, R_{11} представляет собой CN.

Предпочтительно R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 , такой как H, F или

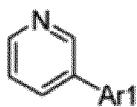
CH_3 , такой как H или F, такой как H.

В одном из вариантов осуществления, R_{10} находится в орто-положении относительно амида. В другом варианте осуществления R_{10} находится в мета-положении относительно амида. Предпочтительно R_{10} находится в орто-положении относительно амида.

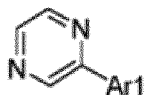
В одном из вариантов осуществления, R_{11} находится в орто-положении относительно амида. В другом варианте осуществления R_{11} находится в мета-положении относительно амида. Предпочтительно R_{11} находится в орто-положении относительно амида.

В одном из вариантов осуществления Ar_2 представляет собой 6-членный арил, т.е. фенил. Во втором варианте осуществления Ar_2 представляет собой 6-членный гетероарил, в частности, содержащий один атом азота (пиридил) или два атома азота (пиридазинил, пиримидинил или пиразинил).

Нумерация положений в Ar_2 приведена относительно точки присоединения к Ar_1 , например:



3-пиридил



2,5-пиразинил

В частности, Ar_2 представляет собой 3-пиридил или 2,5-пиразинил, особенно 2,5-пиразинил.

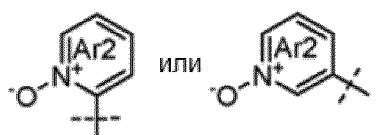
В одном из вариантов осуществления R_{12} представляет собой H. Во втором варианте осуществления R_{12} представляет собой галоген, например фтор или хлор. В третьем варианте осуществления R_{12} представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил, этил, пропил (н-пропил или изопропил) или бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил или *трет*-бутил). В четвертом варианте осуществления R_{12} представляет собой OC_{1-4} алкил, такой как OCH_3 , этокси, изопропокси или н-пропокси. В пятом варианте осуществления R_{12} представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, такой как OC_{3-5} циклоалкил (например, циклопропокси или циклобутокси), OC_1 алкилен C_{3-5} циклоалкил или OC_2 алкилен C_{3-5} циклоалкил. В шестом варианте осуществления R_{12} представляет собой CN. В седьмом варианте осуществления R_{12} представляет собой C_{1-4} галогеналкил, такой как CF_3 . В восьмом варианте осуществления R_{12} представляет собой OC_{1-4} галогеналкил, такой как OCF_3 , OCHF_2 или OCH_2CF_3 . В девятом варианте осуществления, R_{12} представляет собой C_{2-4} алкенил, такой как $\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_3$. В десятом варианте осуществления, R_{12} представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, такой как C_{3-5} циклоалкил, C_1 алкилен C_{3-5} циклоалкил, C_2 алкилен C_{3-5} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_3 циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_4 циклоалкил или C_{0-2} алкилен C_5 циклоалкил. В одиннадцатом варианте осуществления, R_{12} представляет собой гидроксиль. В двенадцатом варианте осуществления, R_{12} представляет собой C_{1-4} алкил-ОН, такой как CH_2OH . В тринадцатом варианте осуществления, R_{12} представляет собой SO_2C_1 .

₂алкил, такой как SO₂CH₃. В четырнадцатом варианте осуществления R₁₂ представляет собой C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, такой как C(O)N(CH₃)₂. В пятнадцатом варианте осуществления R₁₂ представляет собой NHC(O)C₁₋₃алкил. В шестнадцатом варианте осуществления R₁₂ представляет собой NR₂₃R₂₄. В семнадцатом варианте осуществления R₁₂ представляет собой OCH₂CH₂N(CH₃)₂. В восемнадцатом варианте осуществления R₁₂ представляет собой C₃₋₆гетероциклоалкил, содержащий один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar₂. Предпочтительно гетероциклоалкил представляет собой гетероциклопропильное, гетероциклобутильное, гетероциклопентильное или гетероциклогексильное кольцо, такое как гетероциклогексильное кольцо. Предпочтительно гетероциклопентильное кольцо представляет собой пирролидинил. Предпочтительно гетероциклогексильное кольцо представляет собой пиперидинил или пиперазинил. Любой атом азота, например один атом азота в C₃₋₆гетероциклоалкильном кольце может быть замещен, например C₁₋₄алкилом, C(O)H, C(O)C₁₋₄алкилом, C(O)OC₁₋₄алкилом, C(O)OC₁₋₄алкиларилом, таким как C(O)OBz, C(O)NHC₁₋₄алкилом, C(O)NHC₁₋₄алкиларилом, таким как C(O)NHBz, Fmoc группой, C(O)C₁₋₄галогеналкилом, C(O)OC₁₋₄галогеналкилом или C(O)NHC₁₋₄галогеналкилом, таким как C(O)OtBu. Предпочтительно любой атом азота в C₃₋₆гетероциклоалкильном кольце не является замещенным. В девятнадцатом варианте осуществления R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻).

Когда А представляет собой -NHC(=O)- или -C(=O)NH-, предпочтительно R₁₂ присоединен к Ar₂ в орто- или мета-положении относительно Ar₁, и R₁₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, OC₁₋₄алкил, OC₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, C₁₋₄галогеналкил, OC₁₋₄галогеналкил, гидрокси, C₁₋₄алкил-ОН, SO₂C₁₋₂алкил, C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, NHC(O)C₁₋₃алкил или NR₂₃R₂₄.

Когда А представляет собой -NHC(=O)-, предпочтительно R₁₂ может быть дополнительно выбран из CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ и C₃₋₆гетероциклоалкила, содержащего один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar₂, или R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻).

Настоящее изобретение относится к N-оксидам соединения формулы (I). Предпочтительно, когда R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻), например, образуются следующие структуры:



R₁₂ представляет собой предпочтительно H, F, Cl, CH₃, OCH₃, OEt, OiPr, O-циклопропил, CN, CF₃, OCHF₂ или OCH₂CF₃. В частности, R₁₂ представляет собой Cl, CN, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, OCH₃, OEt, OiPr, O-циклопропил, такой как CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, OCH₃, OEt, OiPr, O-циклопропил, например OEt.

R₁₂ представляет собой предпочтительно H, F, Cl, CH₃, iPr, OCH₃, OEt, OiPr, O-

циклопропил, CN, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, C₃циклоалкил или C(=CH₂)CH₃. В частности, R₁₂ представляет собой Cl, iPr, OCH₃, OEt, OiPr, О-циклопропил, CN, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, C₃циклоалкил или C(=CH₂)CH₃, такой как Cl, OCH₃, OEt, OiPr, О-циклопропил, CF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃ или C₃циклоалкил, например OEt.

Когда А представляет собой -C(=O)NH-, предпочтительно R₁₂ представляет собой CF₃, OEt или OiPr, такой как OEt или OiPr.

Предпочтительно R₁₂ находится в мета-положении Ar2. Альтернативно, R₁₂ находится в орто-положении Ar2.

В одном из вариантов осуществления, R₁₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления R₁₃ представляет собой галоген такой как F или Cl, предпочтительно F.

В одном из вариантов осуществления R₁₃ находится в орто положении относительно Ar1. В другом варианте осуществления R₁₃ находится в пара-положении относительно Ar1. В другом варианте осуществления R₁₃ находится в мета-положении относительно Ar1.

В одном из вариантов осуществления R₂₃ представляет собой H. В другом варианте осуществления R₂₃ представляет собой C₁₋₂алкил, такой как метил.

В одном из вариантов осуществления R₂₄ представляет собой H. В другом варианте осуществления R₂₄ представляет собой C₁₋₂алкил, такой как метил.

Предпочтительно R₂₃ представляет собой H, и R₂₄ представляет собой этил. Предпочтительно R₂₃ представляет собой CH₃, и R₂₄ представляет собой CH₃.

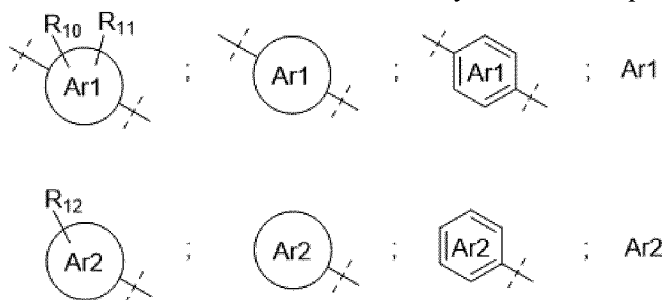
Желательно, чтобы соединение формулы (I) не включало 2-(6-(метилсульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид.

В одном из вариантов осуществления по меньшей мере один из R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ не является H.

Предпочтительно по меньшей мере один из R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ не является H.

Более предпочтительно, когда R₁ представляет собой метил, по меньшей мере один из R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ не является H.

В тексте описания Ar1 и Ar2 могут быть изображены следующим образом:



Все изображения, относящиеся к Ar1, эквивалентны, и все изображения, относящиеся к Ar2, эквивалентны, и, если из контекста не следует иное, изображения Ar1 и Ar2 не исключают присутствия гетероатомов или замен.

Настоящее изобретение относится к соединениям, описанным в любом из примеров с P1 по P111.

Настоящее изобретение также относится к соединениям, описанным в любом из

примеров с P112 по P115.

Настоящее изобретение также относится к соединениям, описанным в любом из примеров с P116 по P225.

Настоящее изобретение относится к следующим соединениям:

N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)циклопентанкарбоксамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропанамид;

2-метил-N-(2-метил-4-(6-метилпиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-изопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-этилбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

N-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метилфенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метилпропанамид;

N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

N-(2-хлор-4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

N-(2-циано-4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид;

- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-фтор-5-метилфенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,6-дифторфенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(2-метил-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,3-диметилфенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,5-диметилфенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-5-фтор-2-метоксифенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метоксифенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)пропанамид;
- N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;
- N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил)пропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;
- 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид;

N-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

N-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(3'-этоксид-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропокси-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропокси-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

N-(2-фтор-4-(5-изопропокси-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

N-(2-фтор-4-(6-изопропокси-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

2-метил-N-(2-метил-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид;

2-(2-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-(трифторметил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-(2,2,2-трифторэтокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бутанамид;

N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-изопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

N-(4-(6-хлорпиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-4-метоксибутанамид; и

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид.

Настоящее изобретение также относится к следующим соединениям:

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(*R*)-фторбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(*S*)-фторбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид; и

4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид.

Настоящее изобретение также относится к следующим соединениям:

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-изопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетамид;

N-((2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)метил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(5-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(6-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропилпиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(диметиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метоксипиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид;

1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид;

4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид;

трет-бутил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат;

4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид;

трет-бутил 3-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат;

трет-бутил 4-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(2-(метилсульфонамидо) пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат;

4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-4-метоксибутанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо) пиримидин-4-ил)бутанамид;

N-(5'-хлор-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

N-(5'-хлор-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-фторбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-метилпиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(3-фтор-5-(6-метоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-метоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-2-фторфенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метилфенил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)бутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-3-метилбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-3-метилбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутанамид;

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метоксиацетамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-(R)-бутанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-(S)-бутанамид;

N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетамид;

N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)ацетамид;

N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

N-(4-(6-хлорпиразин-2-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метил-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)пропанамид;

4-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(этилсульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(метилсульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид;

4-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутанамид;

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метил-2-(6-(метилсульфонамидо)пиразин-2-ил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метоксиацетамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксипропанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(*R*)-фторбутанамид;

2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(*S*)-фторбутанамид;

2-(4-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)циклопропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид;

4-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-2-фторбензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид;

4-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)бензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметил)бензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензамид;

N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензамид;

N-(2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутан-2-ил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид;

N-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензамид;

N-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензамид;

N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид;

N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(*R*)-фторбензамид; и

N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(*S*)-фторбензамид.

Соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде их фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и/или производного. В частности, соединение формулы (I) может быть представлено в виде фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, например фармацевтически приемлемой соли.

Особый интерес представляют соединения по изобретению, значение IC_{50} которых по отношению к ферменту CTPS1, полученное в способах, описанных в примерах (или сопоставимых способах), составляет 1 мкМ или менее, особенно 100 нМ или менее.

Соединения по изобретению, представляющие особый интерес, представляют собой соединения, которые в способах, описанных в примерах (или сопоставимых способах), демонстрируют селективность в отношении CTPS1, которая в 2-30 раз, предпочтительно >30-60 раз или более предпочтительно >60 раз выше селективности в отношении CTPS2. Желательна селективность в отношении CTPS1 человека по сравнению с CTPS2 человека.

Следует понимать, что для использования в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. В других контекстах, например при получении соединений формулы (I), могут быть использованы нефармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, описанные Berge et al. (1977). Такие фармацевтически приемлемые соли включают соли, образуемые при добавлении кислоты или основания. Дополнительные фармацевтически приемлемые кислые соли могут быть образованы с неорганическими кислотами, например соляной, бромистоводородной, серной, азотной или фосфорной кислотой, и органическими кислотами, например янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, винной, бензойной, п-толуолсульфоновой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой. Другие соли, например оксалаты или формиаты могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I), и они включены в объем настоящего изобретения.

Некоторые соединения формулы (I) могут образовывать соли с кислотой или основанием с одним или несколькими эквивалентами кислоты или основания. Настоящее изобретение включает все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

Соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, если они являются кристаллическими, необязательно могут быть сольватированы, например в виде гидрата. В объем настоящего изобретения также

входят стехиометрические сольваты (например, гидраты), а также соединения, содержащие различные количества растворителя (например, воды).

Следует понимать, что изобретение включает фармацевтически приемлемые производные соединений формулы (I), и что они включены в объем изобретения.

В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемое производное» включает любое фармацевтически приемлемое пролекарство, такое как сложный эфир или соль такого сложного эфира соединения формулы (I), которое при введении реципиенту способно обеспечить (прямо или косвенно) соединение формулы (I) или его активный метаболит или его остаток.

Следует понимать, что настоящее изобретение включает все изомеры формулы (I) и их фармацевтически приемлемые производные, включая все геометрические, таутомерные и оптические формы и их смеси (например, рацемические смеси). Если в соединениях формулы (I) присутствуют дополнительные хиральные центры, в объем настоящего изобретения включены все возможные диастереоизомеры, включая их смеси. Различные изомерные формы могут быть отделены или разделены одна от другой общепринятыми методами, или любой заданный изомер может быть получен обычными методами синтеза или стереоспецифическим или асимметричным синтезом.

Настоящее изобретение включает все изотопные формы соединений по настоящему изобретению, представленных в настоящем описании, будь то в форме (i), в которой все атомы с заданным атомным номером имеют массовое число (или смесь массовых чисел), преобладающее в природе (упоминаемой в настоящем описании как «природная изотопная форма») или (ii) в которой один или более атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но массовое число которых отличается от массового числа атомов, преобладающего в природе (упоминаемой в настоящем описании как «не встречающийся в природе вариант изотопной формы»). Понятно, что в природе атом может существовать в виде смеси массовых чисел. Термин «не встречающийся в природе вариант изотопной формы» также включает варианты осуществления, в которых доля атома с заданным атомным номером, но с массовым числом, реже встречающимся в природе (упоминаемый в настоящем описании как «редкий изотоп»), увеличена относительно встречающейся в природе доли, например, до уровня >20%, >50%, >75%, >90%, >95% или >99% на количество атомов этого атомного номера (последний вариант осуществления упоминается как «изотопно обогащенный вариант»). Термин «не встречающийся в природе вариант изотопной формы» также включает варианты осуществления, в которых доля редкого изотопа снижена относительно его встречающейся в природе доле. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (т.е. они содержат радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно представляют собой варианты формы, обогащенные изотопами.

Не встречающийся в природе вариант изотопной формы соединения может таким образом содержать один или более искусственных или редких изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N),

кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F) йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), в одном или более атомах или может содержать увеличенную долю указанных изотопов по сравнению с той долей, которая преобладает в природе в одном или более атомах.

Не встречающиеся в природе варианты изотопных форм, содержащие радиоизотопы, могут, например, использоваться для исследований распределения лекарств и/или субстратов в тканях. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны для этой цели ввиду простоты их включения и наличия готовых средств обнаружения. Не встречающиеся в природе варианты изотопных форм, которые включают дейтерий, т.е. ^2H или D , могут обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Кроме того, могут быть получены не встречающиеся в природе варианты изотопных форм, которые включают изотопы, излучающие позитроны, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и могут оказаться полезными в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

В одном из вариантов осуществления, соединения по изобретению представлены в природной изотопной форме.

В одном из вариантов осуществления, соединения по настоящему изобретению представлены в виде не встречающегося в природе варианта изотопной формы. В конкретном варианте осуществления не встречающийся в природе вариант изотопной формы представляет собой форму, в которую включен дейтерий (т.е. ^2H или D), когда в химической структуре в одном или более атомах соединения по настоящему изобретению указан водород. В одном из вариантов осуществления атомы соединений по изобретению находятся в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В одном из вариантов осуществления один или более атомов соединений по изобретению находятся в изотопной форме, которая является радиоактивной. Предпочтительно радиоактивные изотопы являются стабильными изотопами.

Предпочтительно не встречающийся в природе вариант изотопной формы представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном из вариантов осуществления представлено соединение по настоящему изобретению, в котором один атом соединения существует в виде не встречающегося в природе варианта изотопной формы. В другом варианте осуществления предлагается соединение по изобретению, в котором два или более атома существуют в виде не встречающегося в природе варианта изотопной формы.

Не встречающиеся в природе варианты изотопных форм, как правило, можно получить обычными методами, известными специалистам в данной области, или способами, представленными в настоящем описании, например способами, аналогичными описанным в сопроводительных примерах получения природных изотопных форм. Таким

образом, не встречающиеся в природе варианты изотопных форм могут быть получены с помощью подходящих изотопно-измененных (или меченых) реагентов вместо обычных реагентов, используемых в примерах. Поскольку соединения формулы (I) предназначены для использования в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно присутствует в практически чистом виде, например, с чистотой не менее 60%, более предпочтительно с чистотой не менее 75%, предпочтительно по меньшей мере 85%, и особенно предпочтительно с чистотой по меньшей мере 98% (% по массе). Неочищенные препараты соединений можно использовать для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии с методами органического синтеза, известными специалистам в данной области, а также типичными методами, изложенными ниже, методами, приведенными в примерах, и их модификациями.

Общие способы:

Общие способы, с помощью которых можно легко получить приведенные в качестве примера соединения по настоящему изобретению, кратко изложены ниже.

Схема 1a

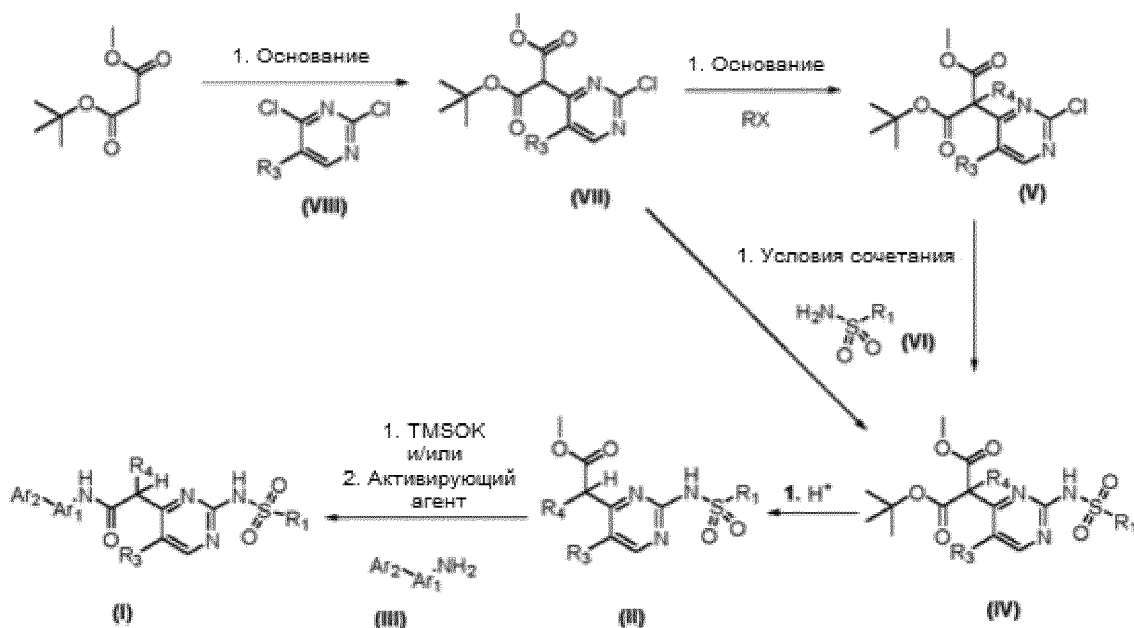
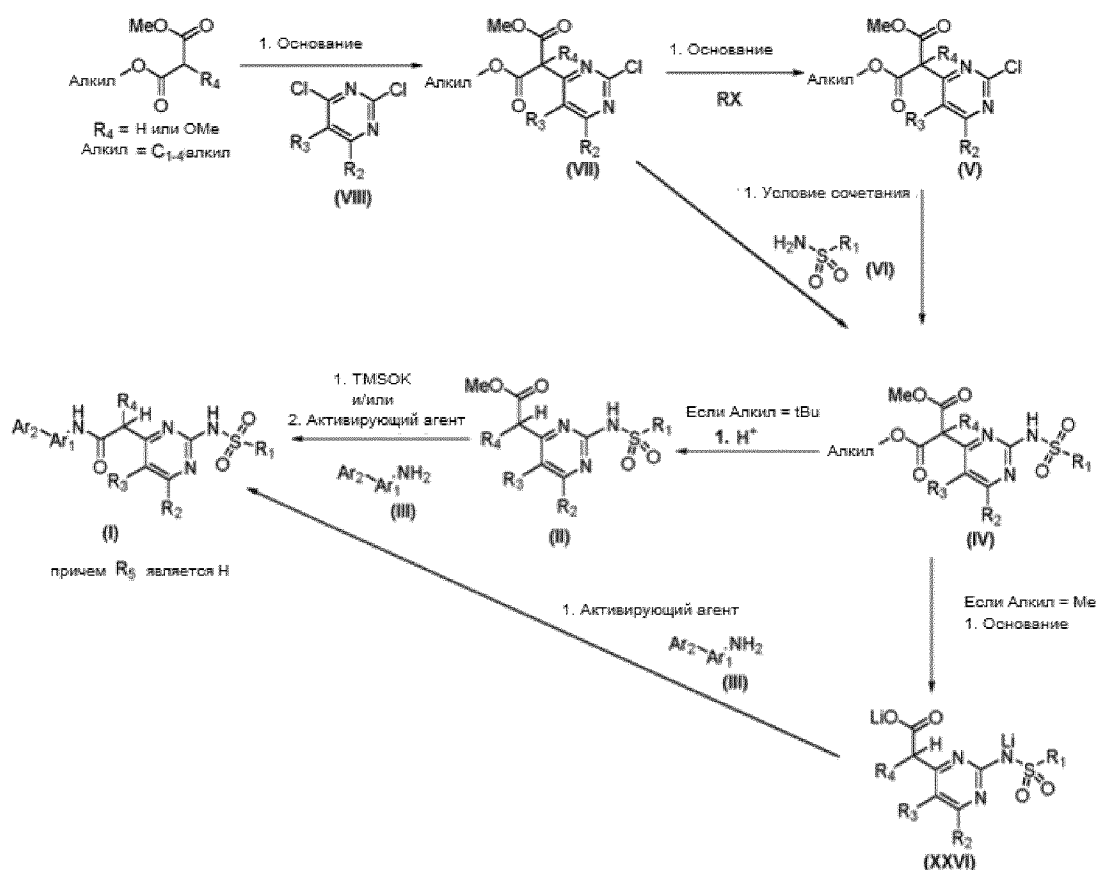


Схема 1b



В общем случае и, как показано на схеме 1a (когда R_4 представляет собой H или Et), где R_1, R_3, Ar_1 и Ar_2 определены выше, или на схеме 1b (когда R_4 представляет собой H или OMe), где $R_1, R_2, R_3, \text{Ar}_1$ и Ar_2 определены выше, соединения формулы (I) могут быть получены в четыре или пять этапов из производного 2,4-дихлорпиримидина общей формулы (VIII). Производное (VIII) может взаимодействовать с несимметричным производным сложного эфира малоновой кислоты для замещения более реакционноспособного хлорида и образования промежуточных соединений формулы (VII). Такие реакции можно проводить в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, и в полярном растворителе, таком как DMF. Если требуется моноалкилирование, то обработка промежуточного соединения (VII) неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, в присутствии алкилирующего агента, такого как иодэтан (EtI), даст соединения общей формулы (V). Если необходим десметильный ($R_4=\text{H}$) линкер, соединения общей формулы (VII) могут быть преобразованы непосредственно в соединения общей формулы (IV) (см. ниже).

Катализируемое палладием сульфаминирование производного 2-хлорпиримидина (VII) и (V) может быть выполнено с использованием катализатора, такого как $[\text{t-BuXPhos Pd(аллил)}]\text{OTf}$ и замещенного сульфонамидного нуклеофила (VI), в присутствии неорганического основания, например карбоната калия, с образованием промежуточного производного (IV). Затем с этого соединения можно снять защиту путем декарбоксилирования, инициированного использованием сильной кислоты, такой как TFA, с получением промежуточного производного (II). Такие реакции проводят в DCM при

температуре от 0°C до комнатной температуры.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены превращением промежуточного соединения (II) одно- или двухэтапным способом. Сначала, омыление с использованием агента, такого как TMSOK, дает промежуточное производное карбоновой кислоты с последующей реакцией с активирующим агентом с образованием реакционноспособного электрофильного производного карбоновой кислоты, который затем взаимодействует с амином формулы (III) или предпочтительно его защищенным производным. 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (ТЗР) является агентом, подходящим для активации карбоксилатной группы. Альтернативный подход включает активацию сложноэфирной части с использованием непосредственно триметил-алюминия (обычно 2,0М раствора в толуоле или гептане) и с добавлением амина (III). Эти реакции обычно нагревают до 80-100°C в течение нескольких часов в растворителе, таком как толуол.

Если требуется алкокси ($R_4=OMe$) линкер, соединения могут быть получены в четыре этапа из производного 2,4-дихлорпиримидина общей формулы (VIII) (схема 1b). Производное (VIII) может взаимодействовать с симметричным сложным эфиром малоновой кислоты с образованием промежуточных соединений формулы (VII), где $R_4=OMe$. Затем соединения, такие как (VII), можно связать с первичным сульфонамидом в условиях, описанных ранее. Затем с соединений формулы (IV), где обе алкильные группы представляют собой метил, можно снять защиту путем декарбоксилирования, инициированного использованием основания щелочного металла, с получением промежуточного производного (XXVI). Промежуточное производное карбоксилата (XXVI) можно подвергнуть реакции амидного сочетания, как описано ранее, с получением конечных соединений формулы (I).

Схема 2a

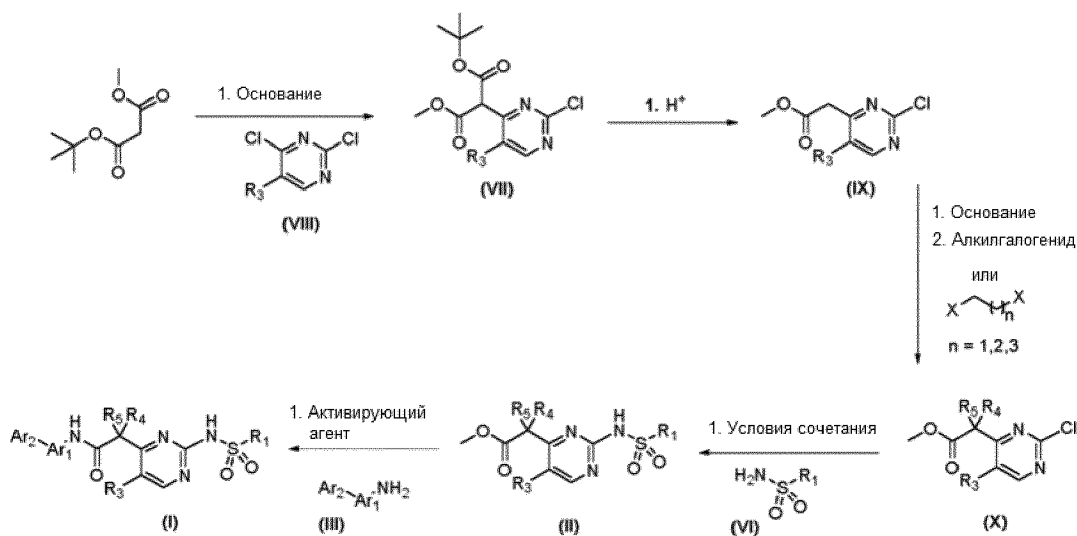
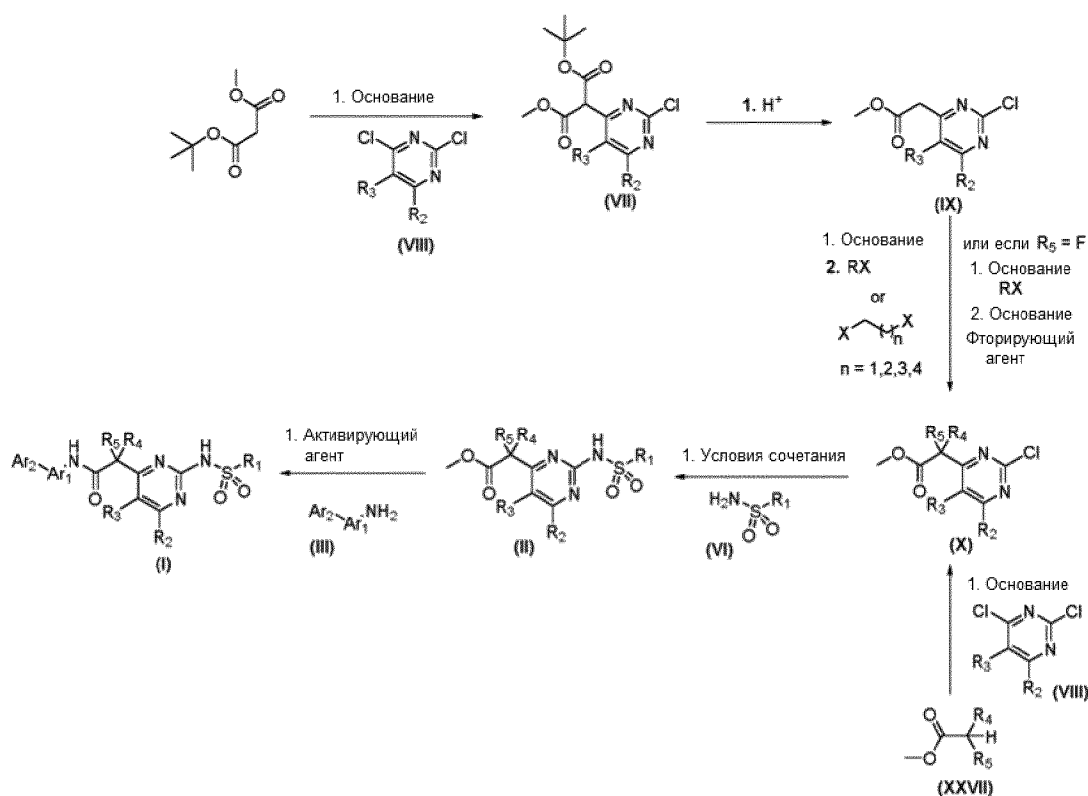


Схема 2b



Предпочтительно R₂ представляет собой H, и (IX) превращают в (X) с использованием основания и алкилгалогенида или X-CH₂-(CH₂)_n-X, где n=1, 2, 3, причем соединения общей формулы (I) получают пятиэтапным способом.

Как правило, как показано на схемах 2a и 2b, соединения общей формулы (I) могут быть получены в результате пяти- или шестиэтапного способа из производного 2,4-дихлорпиримидина общей формулы (VIII). Сначала, производное (VIII) может взаимодействовать с несимметричным сложным эфиром малоновой кислоты, как показано на схемах 1a, 1b, 2a или 2b. Например, несимметричный сложный эфир малоновой кислоты можно обработать основанием, таким как Cs₂CO₃, в присутствии дихлорпиримидина (VIII) в растворителе, таком как DMF, и нагреть до повышенной температуры, такой как 80°C, с последующей обработкой в водной среде до получения соединения формулы (VII). Затем, на этом этапе, с этого промежуточного соединения можно снять защиту путем декарбоксилирования, инициированного использованием сильной кислоты, такой как TFA, с получением промежуточного производного (IX). Некоторые промежуточные продукты, такие как (IX), где R₃=H, являются коммерчески доступными. Реакция производного метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата общей формулы (IX) с неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента приводит к альфа-алкилированию с образованием сложного эфира. Специалистам в данной области техники будет понятно, что как моно-, так и диалкилирования можно достичь при тщательном контроле условий реакции, но для более надежного синтеза моноалкилированного продукта следует рассмотреть альтернативную процедуру (как на схеме 1a). R₄ и R₅ могут быть соединены с образованием C₃₋₆циклоалкильного кольца, как определено выше ((IX)-(X)). Такие соединения могут быть получены двойным алкилированием дигалогеналканом,

таким как 1,2-дибромэтан или 1,3-дибромбутан, в присутствии неорганического основания, такого как гидроксид натрия. Для получения соединений формулы (X) из соединений общей формулы (I), где R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, можно использовать двойное алкилирование промежуточных соединений (IX) с использованием дигалогенгетероалкана (такого как $BrCH_2CH_2OCH_2CH_2Br$) в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как MeCN, при повышенной температуре, такой как $60^\circ C$, с последующим выделением продукта с помощью прямой колоночной хроматографии.

Сульфаминирование промежуточного соединения (X), катализируемое палладием, может быть достигнуто с использованием такого катализатора, как $[t-BuXPhosPd(аллил)]OTf$ или $t-BuXPhos-Pd-G3$, и замещенного сульфонамидного нуклеофила (VI) в присутствии неорганического основания, например, карбоната калия, с образованием промежуточного производного (II). Альтернативно, сульфаминирование промежуточного соединения (X) может быть достигнуто с использованием замещенного сульфонамидного нуклеофила (VI) в присутствии неорганического основания, например Cs_2CO_3 , и растворителя, такого как N-метилпирролидинон, с образованием промежуточных продуктов (II), которые могут быть получены осаждением после разбавления водным 4M HCl.

Конечное превращение в соединения общей формулы (I) может быть получено путем превращения промежуточного соединения (II) через активацию сложноэфирной части с использованием триметилалюминия (обычно 2,0 M раствора в толуоле или гептане) и добавление амина (III) (коммерчески доступного или приготовленного как показано на схемах 6a, 6b, 7a или 7b). Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены путем опосредованного сильным основанием образования амидной связи между соединениями (II) и (III) при комнатной температуре с использованием таких оснований, как $iPrMgCl$, LiHMDS или KOtBu.

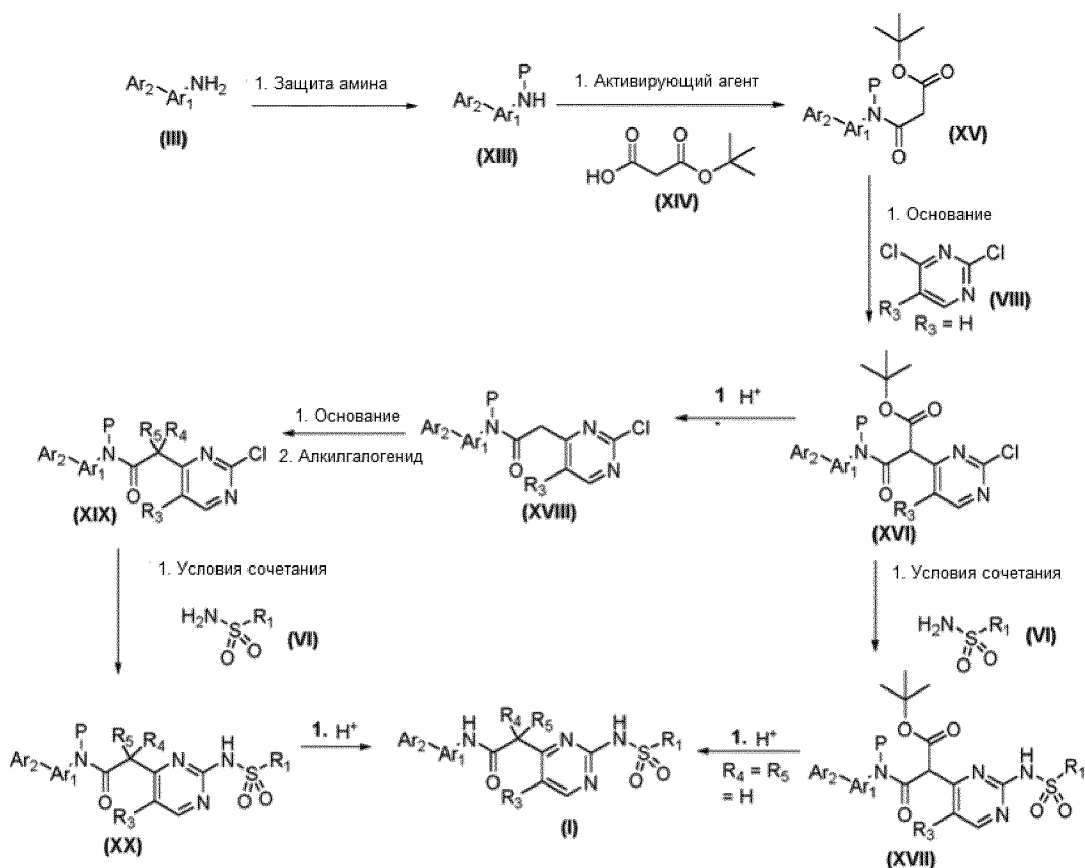
Соединения общей формулы (VII), где R_2 представляет собой O-алкил, могут быть получены в два этапа из коммерчески доступных производных 2,4,6-трихлорпиримидина, таких как (VIII), где R_2 представляет собой Cl. Реакция несимметричного сложного эфира малоновой кислоты может дать соединения, такие как (VII), которые затем можно обработать алкоксидным основанием, таким как метоксид натрия, для замещения более реактивного хлорида с получением соединений общей формулы (VII), где $R_2=O$ -алкил. Такие соединения затем могут быть превращены в конечные соединения формулы (I), следуя этапам, ранее описанным на схемах 2a или 2b.

Соединения общей формулы (I), где R_1 , Ar1 и Ar2 определены выше, и R_4 и R_5 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, могут быть получены в пять этапов из промежуточного соединения общей формулы (VIII). Сначала, алкиловые эфиры общей формулы (XXVII) можно обработать сильным основанием, таким как LiHMDS, а затем подвергнуть взаимодействию с 2,4-дихлорпиримидином, таким как производное (VIII). Такие соединения затем можно превратить в конечные соединения,

используя способы, описанные на схеме 2b. Если после амидного сочетания остались какие-либо защитные группы, обработка сильной кислотой, такой как TFA, может дать конечные соединения формулы (I).

Для соединений, в которых R_5 представляет собой галоген, такой как F, и R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, можно использовать двухэтапный метод для превращения промежуточных продуктов формулы (IX) в (X), см. схему 2b. Сначала, альфа-моноалкилирование эфира может быть достигнуто обработкой неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента. Взаимодействие этих продуктов с сильным основанием, таким как LHMDs, с последующим воздействием со фторирующим агентом, таким как N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид, может дать соединения формулы (X).

Схема 3



В общем случае, как показано на схеме 3, соединения общей формулы (I), в которых R_3 представляет собой H, могут быть получены семиэтапным способом, когда R_4 и/или R_5 представляет собой алкил (или пятиэтапным способом, когда $R_4 = R_5 = H$), из анилинов формулы (III), показанных на схемах 4 и 5. Сначала можно защитить анилин (III) с помощью подходящей защитной группы азота, такой как пара-метоксибензилэфирная группа, путем взаимодействия анилина (III) с 4-метоксибензальдегидом с последующим восстановлением *in situ* восстановителями, такими как триацетоксиборгидрид натрия. Защищенный анилин формулы (XIII) затем может быть подвергнут взаимодействию с 3-(трет-бутокс)-3-оксoproпановой кислотой (XIV) в присутствии агента сочетания, такого

как HATU, с получением промежуточных продуктов (XV). Такие промежуточные продукты (XV) могут претерпевать S_NAr с 2,4-дихлорпиримидином (VIII) ($R_3=H$) в присутствии сильного основания, такого как NaH, с образованием пиримидинов формулы (XVI). Затем промежуточный продукт (XVI) может быть подвергнут двум трансформациям.

Сначала, декарбоксилирование сильной кислотой, такой как TFA, для получения промежуточных продуктов формулы (XVIII) с последующим алкилированием в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , приводит к образованию соединений формулы (XIX). Катализируемое палладием сульфонамидирование промежуточного соединения (XIX) может быть достигнуто с использованием каталитической системы, такой как Pd-174, в присутствии сульфонида типа (VI) для получения соединений формулы (XX). Соединения формулы (I) могут быть получены снятием защиты с азота анилина с помощью сильноокислой системы, такой как TFA/трифликовая кислота.

Альтернативно соединения формулы (XVI) могут быть подвергнуты сульфонамидированию с использованием сульфонида типа (VI) с последующим двойным снятием защиты с помощью сильноокислой системы, такой как TFA/трифликовая кислота, с получением соединений формулы (I).

Схема 4a

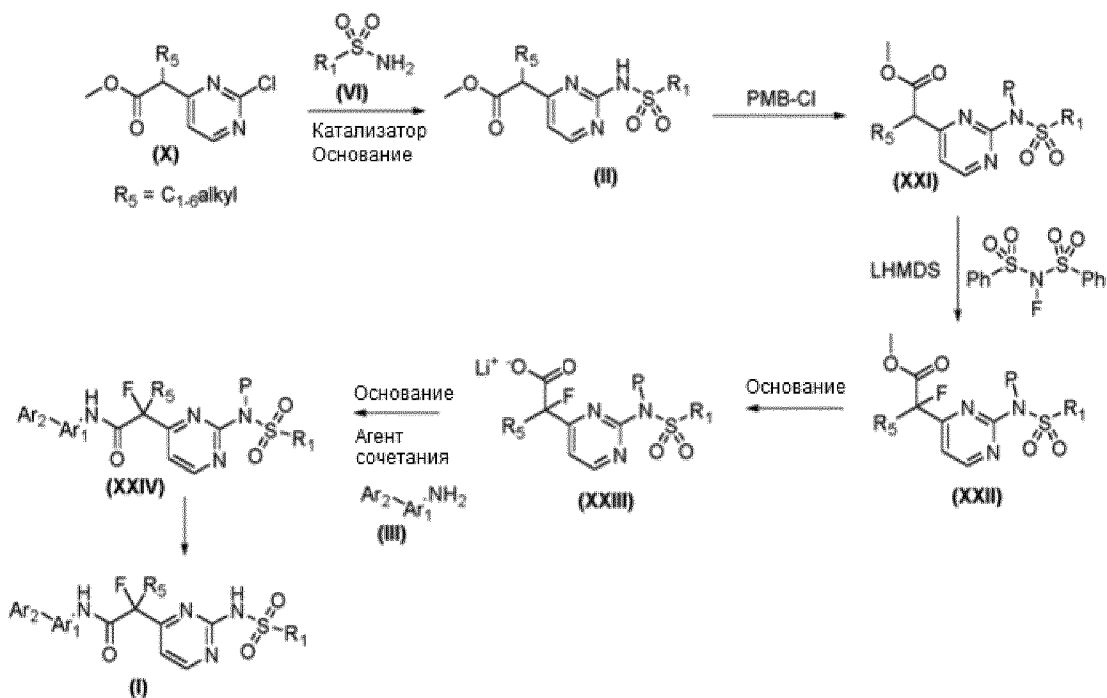
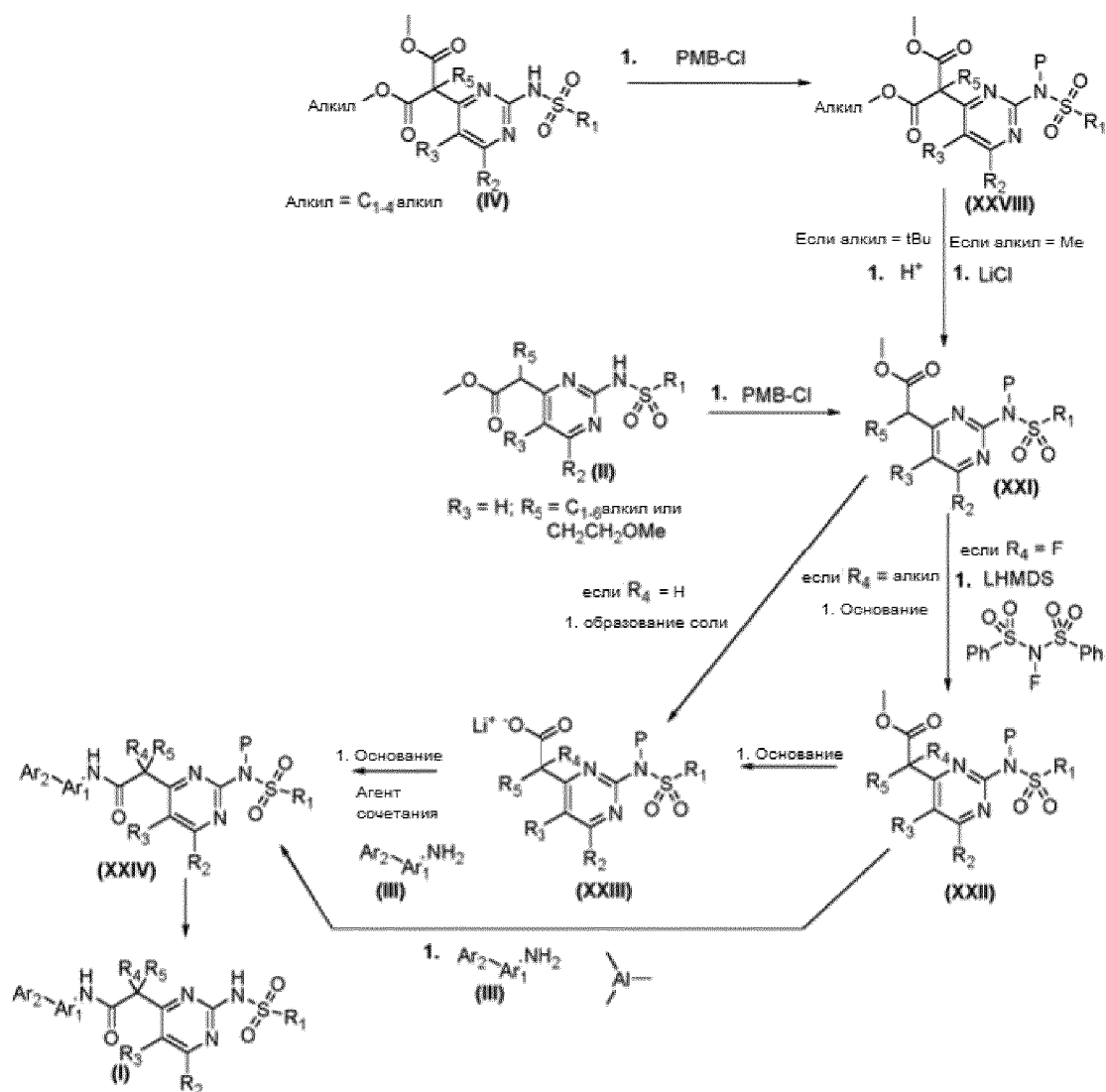


Схема 4b



Предпочтительно R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой H, R₄ представляет собой F, и R₅ представляет собой C₁₋₆ алкил.

В общем случае, как показано на схеме 4а, соединения общей формулы (I), где R₁, Ar₁ и Ar₂ определены выше, Р представляет собой защитную группу азота, такую как PMB, R₄ представляет собой галоген, такой как F, и R₅=C₁₋₆ алкил, могут быть получены из сложного метилового эфира (II), который может быть защищен, например PMB-Cl, с образованием промежуточного соединения (XXI), которое затем может быть подвергнуто фторированию с помощью фторирующего агента, такого как N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид, после обработки подходящим основанием, таким как LHMDS. Промежуточный продукт (XXII) может быть подвергнут солеобразованию с использованием неорганического основания, такого как LiOH, с образованием промежуточного соединения (XXIII), которое затем может быть активировано агентом сочетания, таким как ТЗР, в присутствии основания и соединено с анилином, таким как (III) с получением защищенного конечного соединения (XXIV). Далее следует заключительный этап снятия защиты в сильноокислых условиях, таких как TFA в DCM, с получением требуемых конечных соединений общей формулы (I).

Как показано на схеме 4b, промежуточные соединения формулы (XXI) также могут быть получены из пиримидина (IV), который может быть защищен, например PMB-Cl, с получением промежуточного соединения (XXVIII). Декарбоксилирование, когда сложным эфиром алкила является tBu, можно проводить, используя сильную кислоту, такую как TFA, с получением производных формулы (XXI). Альтернативно, если алкильная группа представляет собой метил, декарбоксилирование может быть выполнено в условиях Крапчо с использованием источника хлорид-ионов, такого как LiCl, в полярном апротонном растворителе, таком как DMSO, при повышенных температурах, таких как 140°C, с получением производных общей формулы (XXI).

Для соединений, где R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, и при этом $R_4 \neq R_5$, производные общей формулы (XXI) могут взаимодействовать с неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента с образованием соединений формулы (XXII). Такие соединения можно превратить в конечные соединения способами, описанными ранее на схеме 4a.

Для соединений, для которых желательно, чтобы R_4 представлял собой H, соединения формулы (XXI) могут быть превращены непосредственно в соли карбоксилата, такие как (XXIII), обработкой подходящим агентом, таким как TMSOK, как описано ранее. Промежуточные соединения (XXIII) можно превратить в соединения формулы (I), как описано выше, или в два этапа путем прямого сочетания (XXII) с аминами формулы (III) в присутствии активирующего агента, такого как $AlMe_3$, с последующим превращением (XXIV) в соединения формулы (I), как описано выше.

Схема 5a

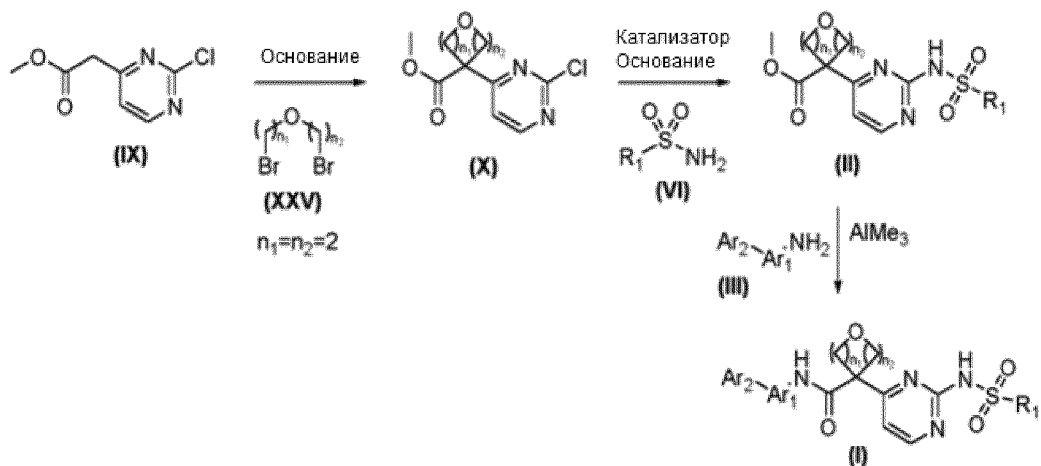
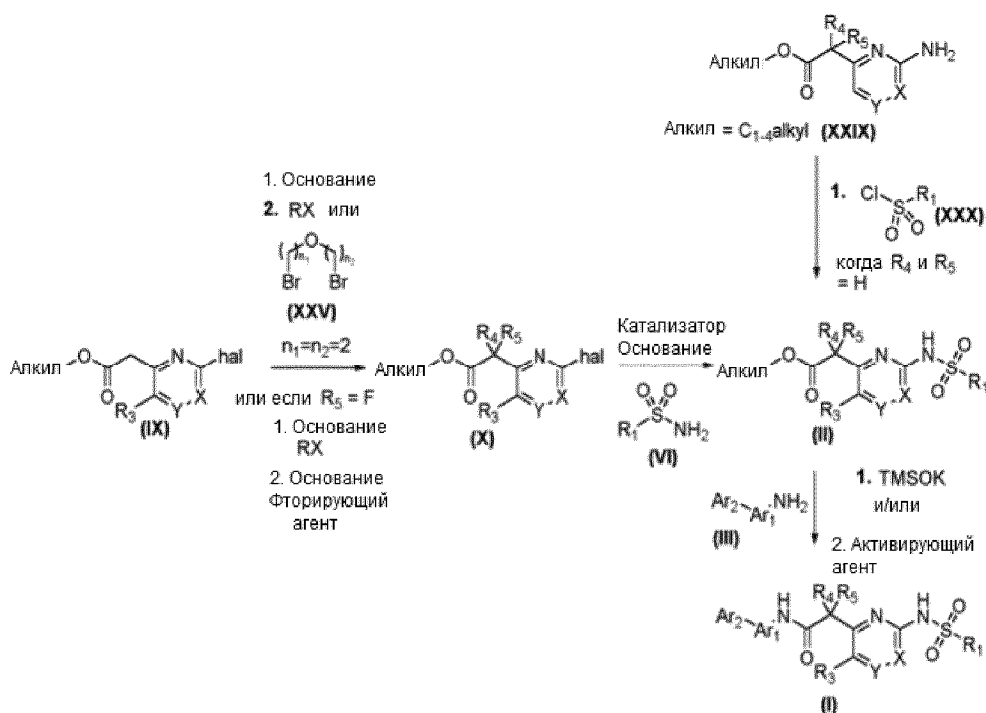


Схема 5b



Предпочтительно X представляет собой N, Y представляет собой CH, R_3 представляет собой H, (IX) превращается в (X) с использованием основания и соединений формулы (XXV), где $n_1=n_2=2$, hal (галоген) представляет собой Cl, алкил представляет собой метил, R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют тетрагидропиранильное кольцо, и соединения формулы (II) превращаются в соединения формулы (I) с использованием AlMe_3 и соединений формулы (III).

Соединения общей формулы (I), где R_1 , Ar_1 и Ar_2 определены выше, и R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, могут быть получены в три этапа из промежуточного соединения общей формулы (IX), см. схему 5a. Сначала, можно осуществить взаимодействие производного (IX) с симметричным дибромэфиром общей формулы (XXV), как показано на схеме 5a, с образованием альфа-циклического соединения формулы (X). Полученное таким образом промежуточное соединение можно далее подвергнуть взаимодействию с сульфонидами общей формулы (VI) с получением соединений формулы (II). Наконец, обработка производных (II) с использованием AlMe_3 в присутствии анилинов типа (III) дает соединения общей формулы (I). Альтернативные условия реакции для превращения соединений формулы (IX) в соединения формулы (I) описаны выше в отношении схем 2a и 2b.

Соединения общей формулы (I), где R_1 , R_3 , Ar_1 и Ar_2 определены выше, X и Y представляют собой CH, или X представляет собой CH и Y представляет собой N, hal является Br или Cl, R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, и R_5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, могут быть получены в три или четыре этапа из промежуточного соединения общей формулы (IX). Реакция производного общей формулы (IX) с неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента приводит к альфа-алкилированию до сложного эфира с получением соединений формулы (X). Специалистам

в данной области будет понятно, что как моно-, так и диалкилирование может быть успешным при тщательном контроле условий реакции. Затем соединения формулы (X) могут быть превращены в конечные соединения формулы (I) согласно этапам, описанным выше на схеме 5b.

Соединения общей формулы (I), где R_1 , R_3 , Ar1 и Ar2 определены выше, X и Y представляют собой CH, или X представляет собой CH и Y представляет собой N, и R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, могут быть получены таким же образом, как описано выше для соединений, когда X представляет собой N, и Y представляет собой CH.

Соединения общей формулы (II), где R_1 и R_3 являются такими, как определено выше, R_4 и R_5 представляют собой H, и X и Y представляют собой CH, также могут быть получены сульфонилированием коммерческих аминов формулы (XXIX) подходящим сульфонилхлоридом (XXX) до пиридина. Промежуточное соединение (II) затем можно подвергнуть гидролизу и амидному сочетанию с помощью ранее описанных методов.

Соединения общей формулы (I), где R_1 , R_3 , Ar1 и Ar2 определены выше, X представляет собой CH и Y представляет собой N, hal представляет собой Br или Cl, R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, и R_5 представляет собой F, могут быть получены из промежуточного соединения общей формулы (IX). Сначала, можно осуществить альфа-моноалкилирование эфира обработкой неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента. Взаимодействие этих продуктов с сильным основанием, таким как LHMDs, с последующим воздействием фторирующего агента, такого как N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамид, может дать соединения формулы (X). Затем соединения формулы (X) могут быть превращены в соединения формулы (I) согласно этапам, описанным на схеме 5b.

Схема 6a

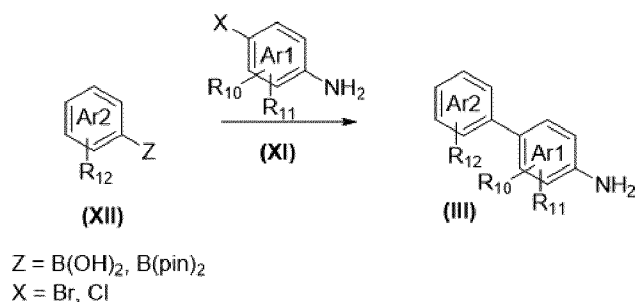
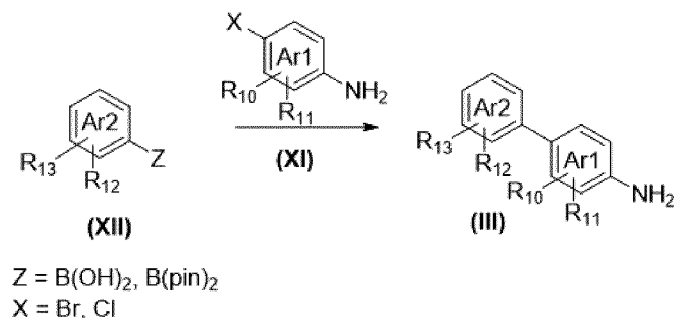
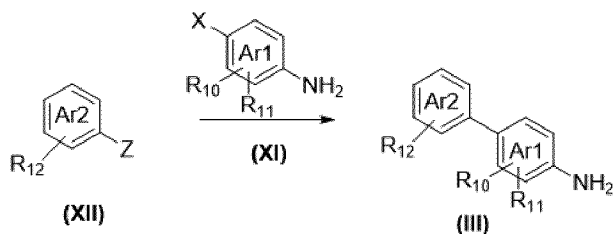


Схема 6b



Промежуточные соединения формулы (III), где Ar1, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ определены выше, и Ar2 представляет собой незамещенное или замещенное 3-пиридиловое кольцо, могут быть синтезированы с помощью реакции сочетания бороната общей формулы (XII), где R₁₂ является таким, как определено выше, и Z представляет собой дигидроксидборил или диалкилоксиборильную группу, обычно группу 4,4,5,5-тетраметил-1,3,3,2-диоксаборолан-2-ил, в условиях Сузуки до замещенного пиридина формулы (XI), где X означает галогенид. Связывание по методу Сузуки осуществляют, например, путем нагревания в присутствии катализатора, такого как комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) с дихлорметаном и неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в смеси растворителей диоксана и воды.

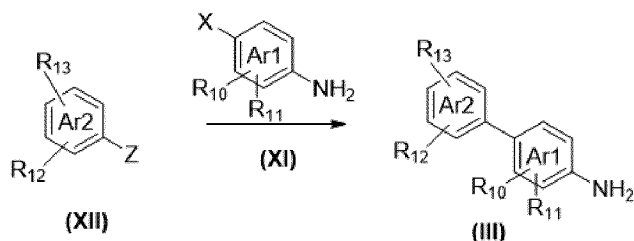
Схема 7а



Z = Br, Cl

X = B(OH)₂, B(pin)₂

Схема 7b

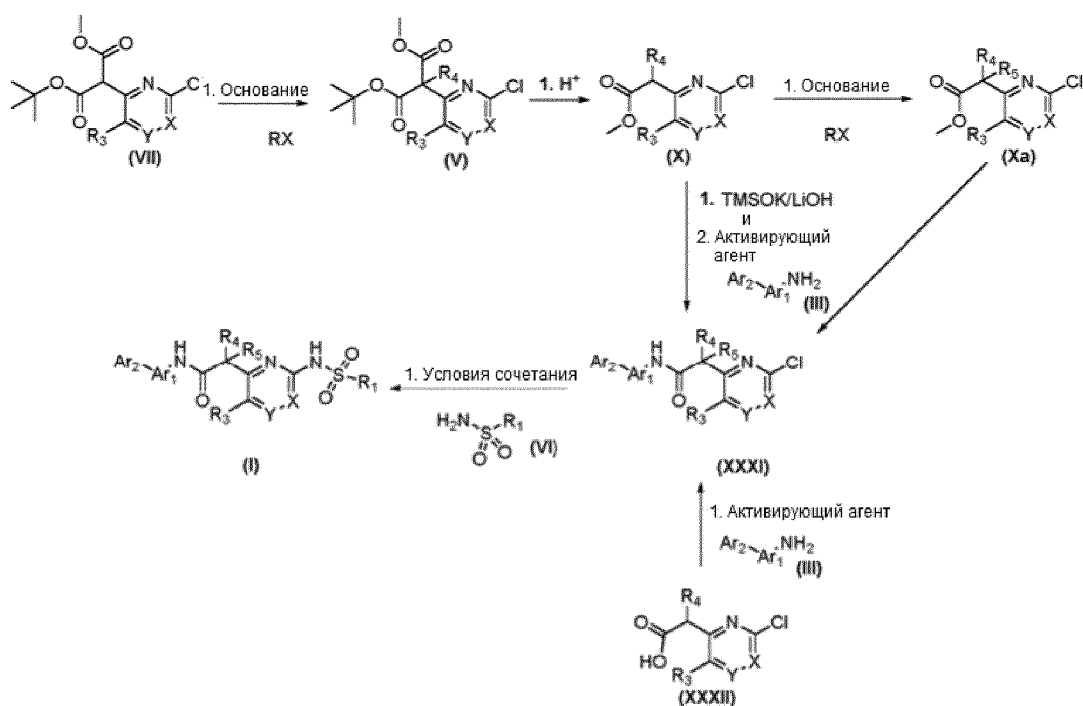


Z = Br, Cl

X = B(OH)₂, B(pin)₂

Промежуточные соединения формулы (III), где Ar1, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ определены выше, и Ar2 представляет собой незамещенное или замещенное кольцо 2,5-пиразинила, могут быть синтезированы с помощью реакции сочетания ароматического галогенида общей формулы (XII) и Z, представляющего собой галогенид, в условиях Сузуки до бороната общей формулы (XI), где X означает дигидроксидборальную или диалкилоксиборильную группу, обычно группу 4,4,5,5-тетраметил-1,3,3,2-диоксаборолан-2-ил. Сочетание по методу Сузуки осуществляют, например, путем нагревания в присутствии катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор палладий (II), и неорганического основания, такого как карбонат калия в смеси растворителей диоксана и воды.

Схема 8



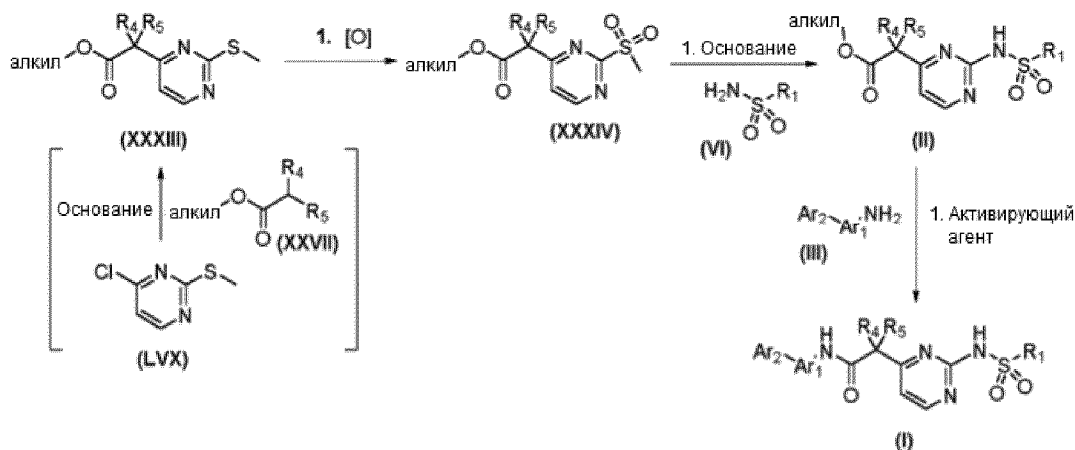
В общем случае и, как показано на схеме 8, соединения формулы (I), где R₁, R₃, Ar₁ и Ar₂ определены выше, где X представляет собой N, и Y представляет собой CH, где R₄ представляет собой H, C₁₋₆алкил или CH₂CH₂OMe, и где R₅ представляет собой H, могут быть получены в четыре или пять этапов из промежуточного соединения общей формулы (VII). Алкилирование может быть достигнуто обработкой промежуточного соединения (VII) неорганическим основанием, таким как гидроксид натрия, в присутствии алкилирующего агента, такого как иодэтан, с получением соединений общей формулы (V). Декарбоксилирование можно инициировать сильной кислотой, такой как TFA, с получением промежуточных продуктов формулы (X). Такие промежуточные продукты затем можно подвергнуть омылению и амидному сочетанию в соответствии со способами, описанными для схемы 1, с получением соединений формулы (XXXI). Конечные соединения формулы (I) могут быть получены путем сочетания промежуточных соединений формулы (XXXI) с первичным сульфонамидом, как описано ранее для схемы 1.

В общем случае, как показано на схеме 8, соединения формулы (I), где R₁, R₃, Ar₁ и Ar₂ определены выше, где X представляет собой CH, и Y представляет собой N, где R₄ представляет собой H или CH₂CH₂OMe, и где R₅ представляет собой H или Me, могут быть получены из промежуточного соединения общей формулы (VIII) следующими способами, аналогичными способам, описанным для случая, представленном на схеме 8, когда X представляет собой N, и Y представляет собой CH. Если требуется линкер, в котором R₅ представляет собой Me, для алкилирования промежуточных соединений формулы (X), то последние можно обработать алкилирующим агентом в присутствии основания с образованием промежуточных продуктов, таких как (Xa). Затем соединения формулы (Xa) можно превратить в конечные соединения в три этапа, как показано на схеме 8.

Соединения общей формулы (XXXI), где R₄ и R₅ представляют собой H, X

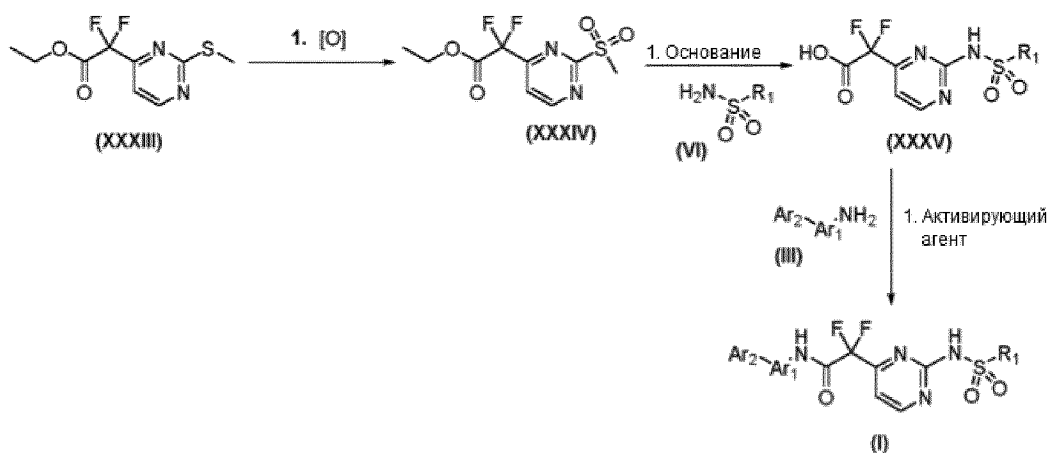
представляет собой СН, и Y представляет собой N, также могут быть получены сочетанием коммерчески доступных кислот формулы (XXXII) с анилинами формулы (III) в условиях амидного сочетания, как описано выше. Соединения этого типа затем могут быть превращены в соединения формулы (I) с использованием ранее описанных условий сульфамидирования.

Схема 9а



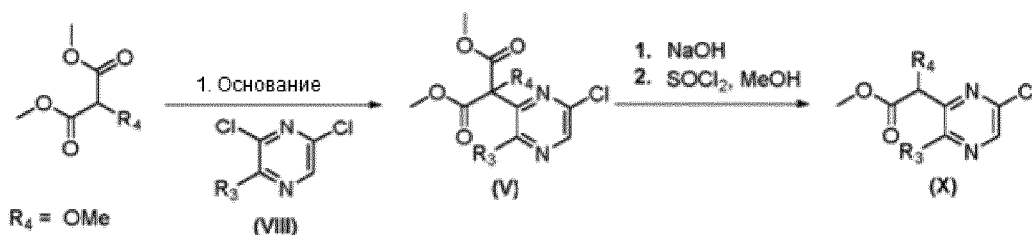
В общем случае и, как показано на схеме 9а, соединения формулы (I), где R₁, Ar₁ и Ar₂ имеют значения, указанные выше, алкил представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил или этил, например метил, и, например, R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо C₃₋₆гетероциклоалкила, можно получить в четыре этапа из хлор-пиримидина (LVX). Промежуточные соединения (XXXVII) связывают с хлор-пиримидином (LVX) в присутствии основания, такого как LHMDS, с образованием промежуточных соединений (XXXIII). Тиоэфиры общей формулы (XXXIII) можно превратить в сульфоны (XXXIV) в присутствии окислителя, такого как mCPBA. Замещение сульфоновой группы первичным сульфонамидом (VI) в присутствии основания, такого как Cs₂CO₃, и растворителя, такого как N-метилпирролидон, дает соединения формулы (II). Соединения формулы (I) могут быть получены путем опосредованного сильным основанием образования амидной связи между соединениями (II) и (III) при комнатной температуре с использованием таких оснований, как iPrMgCl, LiHMDS или KOtBu.

Схема 9b



В общем случае и, как показано на схеме 9b, соединения общей формулы (I), где R_4 и R_5 оба представляют собой F, R_1 , Ar_1 и Ar_2 определенные выше, могут быть получены в 3 этапа из указанного в литературных источниках соединения этил 2,2-дифтор-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетат (XXXIII), т.е. R_4 и R_5 представляют собой F. Тиоэфиры общей формулы (XXXIII) могут быть превращены в сульфоны (XXXIV) в присутствии окислителя, такого как Oxone® при комнатной температуре в полярном протонном растворителе, таком как MeOH. Замещение сульфоновой группы первичным сульфонамидом (VI) и последующий гидролиз сложного эфира с получением кислот общей формулы (XXXV) можно проводить в одной емкости в присутствии сильного основания, такого как NaH, и в полярном апротонном растворителе, таком как DMF. Кислое производное (XXXV) затем может быть активировано с помощью агента сочетания, такого как NATU, в присутствии основания и соединено с анилином, таким как (III), с получением конечных соединений формулы (I).

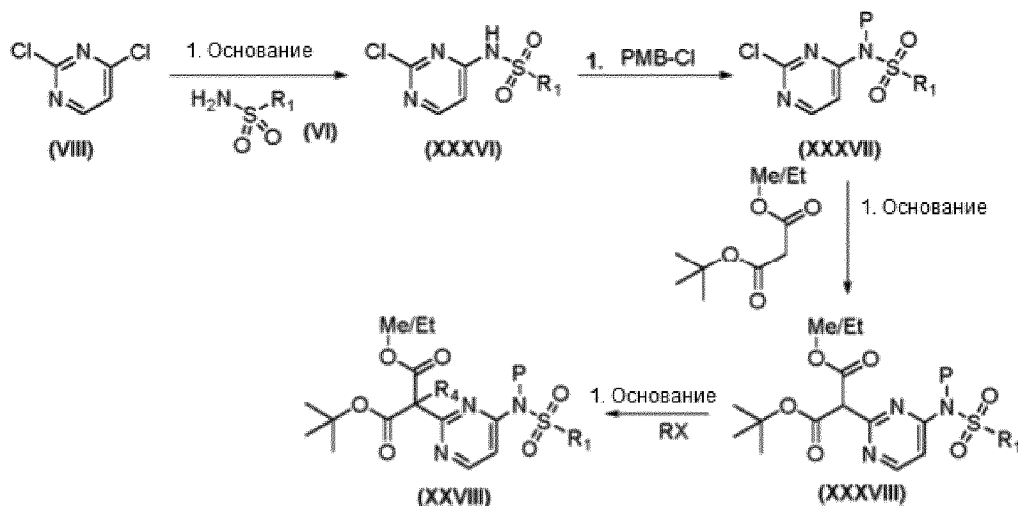
Схема 10



В общем случае и как показано на схеме 10, соединения общей формулы (X), где R_1 , R_3 , Ar_1 и Ar_2 определены выше, и где R_4 представляет собой OMe, могут быть получены в четыре, пять или шесть этапов из 2,4-производного дихлорпиримидина общей формулы (VIII). Производное (VIII) может реагировать с симметричным сложным эфиром малоновой кислоты, когда R_4 представляет собой OMe, в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, и в полярном растворителе, таком как DMF, с образованием промежуточных соединений формулы (V). Затем можно выполнить двухэтапную процедуру для получения соединений общей структуры (X). Сначала, омыление с использованием гидроксида щелочного металла, такого как NaOH, может привести к образованию бикарбоновой кислоты, которая после подкисления может быть подвергнута спонтанному

декарбоксилированию. Полученную карбоновую кислоту затем можно превратить в сложные эфиры общей формулы (X) обработкой активирующим агентом, таким как тионилхлорид, в присутствии спиртового растворителя, такого как метанол. Производные формулы (X) можно превратить в конечные соединения формулы (I), используя методы, описанные выше для схемы 5.

Схема 11



В общем случае и как показано на схеме 11, соединения формулы (XXVIII), где R_1 определен выше, и где R_4 представляет собой H или Et, могут быть получены в семь этапов из производного 2,4-дихлорпиримидина общей формулы (VIII). Производное (VIII) может взаимодействовать с сульфонамидом типа (VI) в присутствии неорганического основания, такого как карбонат калия, для замещения более реакционноспособного хлорида и образования промежуточных соединений формулы (XXXVI). Соединения формулы (XXXVI) могут быть защищены, например, с использованием PMB-Cl с получением соединений формулы (XXXVII).

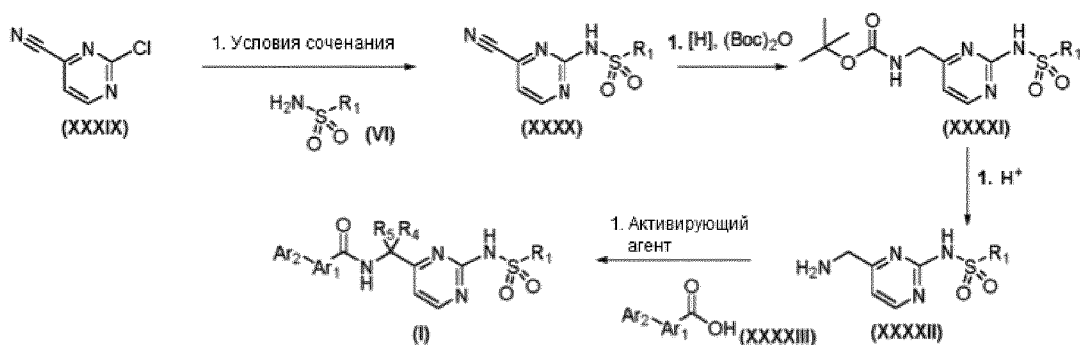
Затем это соединение можно превратить в соединения общей формулы (XXXVIII) обработкой несимметричным малонатом в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как диметоксиэтан.

Если требуется моноалкилирование, обработка промежуточного соединения (XXXVIII) неорганическим основанием, таким как карбонат калия, в присутствии алкилирующего агента, такого как EtI, дает соединения общей формулы (XXVIII). Затем это соединение можно превратить в конечные соединения формулы (I) способами, описанными выше для схемы 4.

Если R_4 представляет собой H, соединения общей формулы (XXXVIII) могут быть превращены непосредственно в соединения общей формулы (I) (как описано выше).

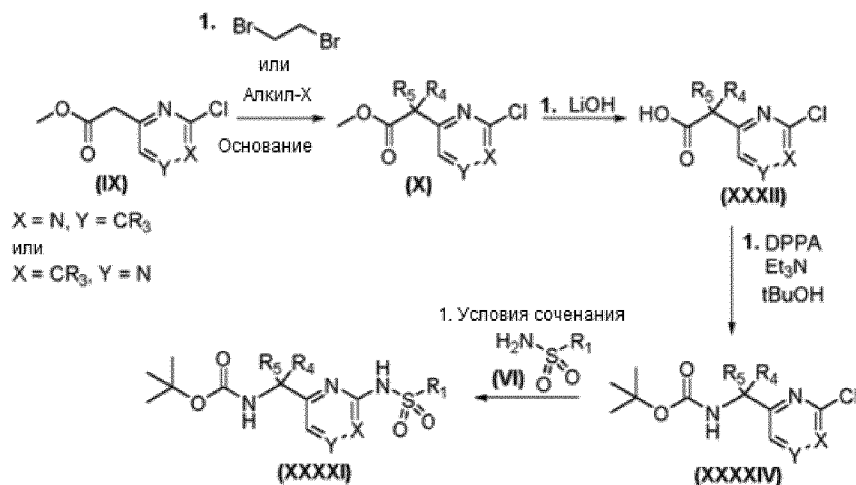
Бензамид-пиримидины

Схема 12



Соединения общей формулы (I) могут быть получены четырехэтапным способом, как показано на схеме 12. 2-Хлорпиримидин-4-карбонитрил (XXXIX) может быть превращен в соответствующий сульфонамид (XXXX) в условиях сульфаминирования в присутствии палладиевого катализатора, как описано выше для схемы 1. Восстановление нитрильной группы с помощью боргидрида натрия в присутствии хлорида никеля (II) и ди-трет-бутилдикарбоната может дать защищенное производное бензиламина общей формулы (XXXI). Снятие защиты можно выполнить с помощью кислотного гидролиза с использованием HCl в диоксане с получением производного бензиламина общей формулы (XXXXII). Затем могут быть использованы условия амидного сочетания для превращения производного бензиламина (XXXXII) в амиды общей формулы (I) путем использования агента сочетания вместе с биарилкарбоновой кислотой (XXXXIII) (коммерчески доступной или полученной, как показано на схеме 19).

Схема 13

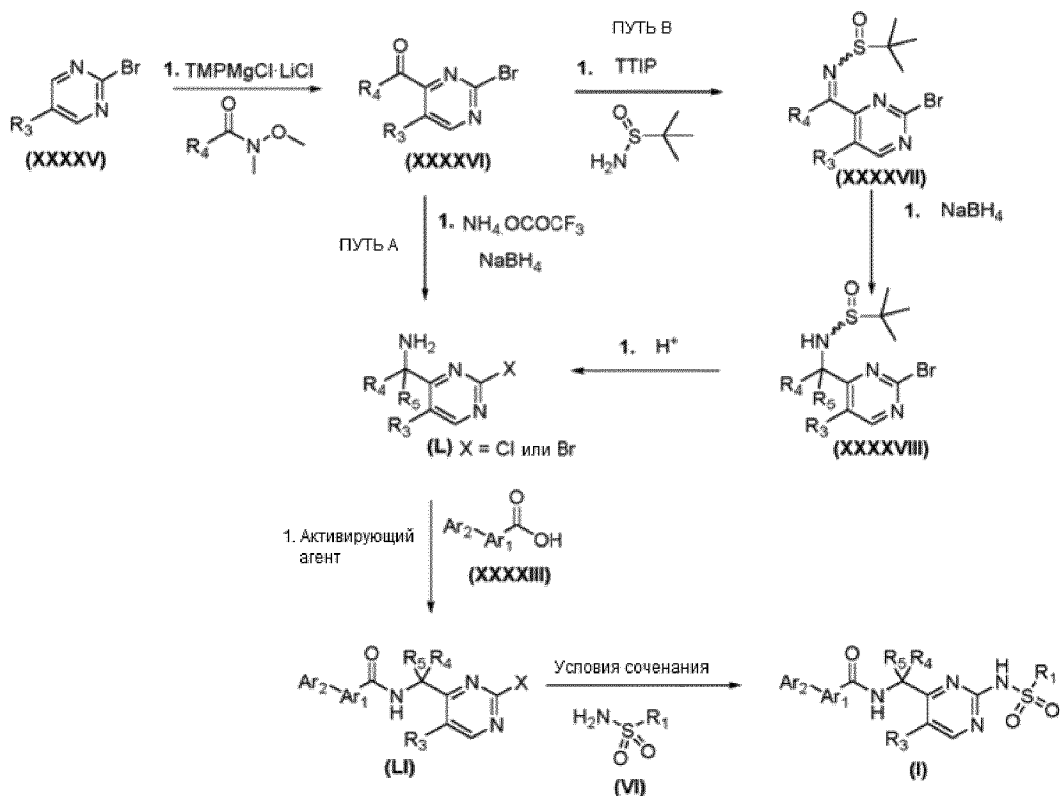


Соединения общей формулы (I), где R_1 , Ar_1 и Ar_2 определены выше, X представляет собой N, и Y представляет собой CH, R_3 представляет собой H, R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, и R_5 представляет собой H или C_{1-6} алкил, или R_4 и R_5 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, могут быть получены шестистадийным способом, как показано на схеме 13 (и схеме 12 для некоторых этапов). Сначала, производное (IX) может взаимодействовать с алкилгалогенидом с образованием соединений общей формулы (X), где R_4 представляет собой алкил, и R_5 представляет собой H. Альтернативное производное (IX) может реагировать с алкилбис-галогенидом с

образованием соединений общей формулы (X), где R_4 и R_5 могут быть связаны с образованием C_{3-6} гетероциклоалкильного кольца, как определено выше. Карбоновую кислоту (XXXII) можно получить гидролизом сложного метилового эфира (X) с использованием основания щелочного металла, такого как гидроксид лития, в смеси растворителей, такой как THF/MeOH. Перегруппировка Курциуса может быть выполнена, например, с использованием дифенилфосфорилазида в присутствии триэтиламина и трет-бутанола с получением карбаматов, таких как (XXXXIV). Затем путем сульфаминирования, катализируемого палладием, в условиях, описанных выше для схемы 1, может быть получен соответствующий сульфонамид (XXXXI). Карбаматы формулы (XXXXI) затем могут быть превращены в конечные соединения формулы (I) согласно схеме 12.

Соединения общей формулы (I), где R_1 , Ar1 и Ar2 определены выше, X представляет собой CH, и Y представляет собой N, R_4 представляет собой C_{1-6} алкил, и R_5 представляет собой H, могут быть получены четырехэтапным способом из коммерчески доступной кислоты формулы (XXXII), следуя этапам, описанным на схеме 13.

Схема 14



Производные пиридин-4-ил(пропан-2-ил)бензамида формулы (I), где R_1 , R_3 , Ar1 и Ar2 определены выше, R_4 представляет собой алкил, и R_5 представляет собой H, могут быть получены двумя разными путями, как показано на схеме 14. Оба пути начинаются с превращения 2-бромпиридина в соответствующий кетон (XXXVI) путем обработки подходящим основанием, таким как $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$, с последующим воздействием производного амида Вайнреба. Затем оба пути сходятся в соединениях общей формулы (L), которые затем преобразуют в конечные аналоги с помощью двухэтапного процесса.

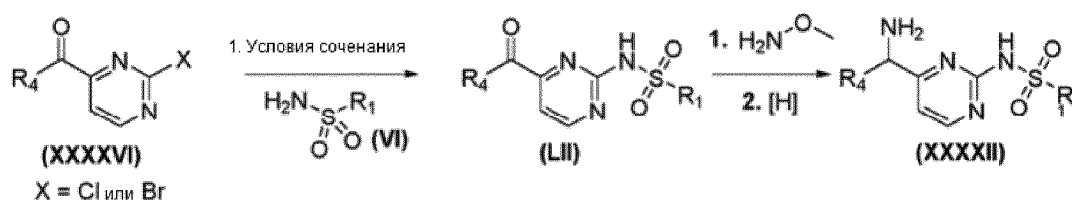
ПУТЬ А: Обработка производных кетона (XXXVI) трифторацетатом аммония с

последующим восстановлением с использованием боргидрида натрия может дать бензиламин (L).

ПУТЬ В: Кетон общей формулы (XXXXVI) превращают в сульфинамид (XXXXVII) обработкой кислотой Льюиса, такой как изопропоксид титана, с последующим воздействием сульфинамида, такого как 2-метилпропан-2-сульфинамид. Восстановление с помощью боргидрида натрия может дать сульфинамид (XXXXVIII). Затем с промежуточного соединения формулы (XXXXVIII) можно снять защиту с помощью сильной кислоты, такой как HCl, что также может приводить к обмену галогенгена с получением аминов общей формулы (L), где X представляет собой Cl.

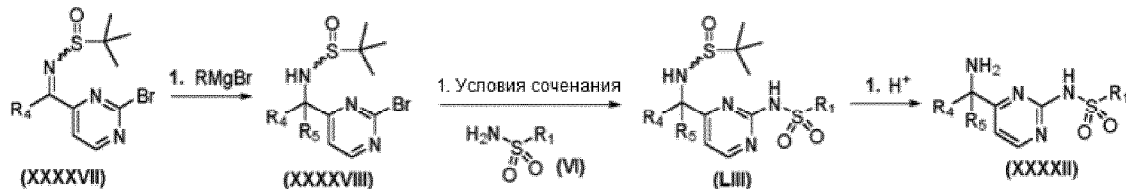
Затем для превращения производных бензиламина (L) в амиды общей формулы (LI) можно использовать условия амидного сочетания, представленные на схеме 12. Сульфаминирование, катализируемое палладием, как описано на схеме 12, может дать соединения общей формулы (I).

Схема 15



В общем случае и как показано на схеме 15, соединения общей формулы (XXXXII) могут быть получены трехэтапным способом из производного кетона общей формулы (XXXXVI). Сульфамидирование производного (XXXXVI) можно проводить в условиях, описанных на схеме 12, с получением соединений формулы (LII). За образованием оксима с помощью метоксиамин может следовать восстановление в присутствии подходящего катализатора, такого как Pd/C, в атмосфере газообразного H₂ в полярном протонном растворителе, таком как MeOH, с получением производных амина общей формулы (XXXXII). Амины этого типа могут быть преобразованы в конечные соединения согласно схеме 12.

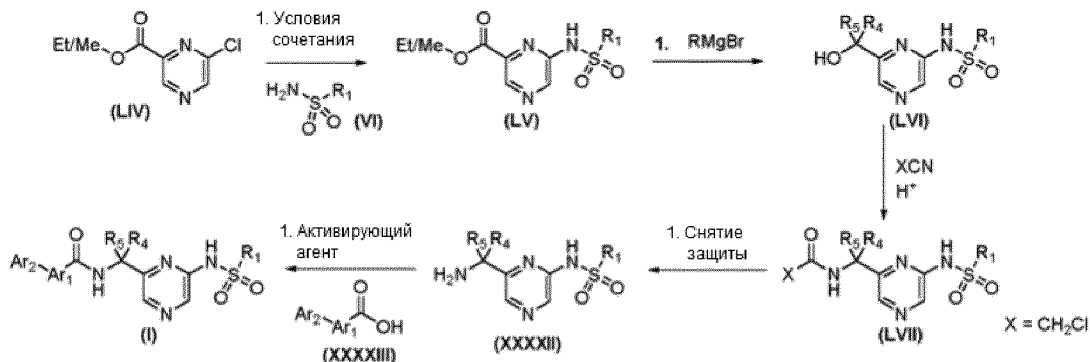
Схема 16



Альтернативно, соединения общей формулы (XXXXII) могут быть получены трехэтапным способом, как показано на схеме 16. N-(2-(2-бромпиридин-4-ил)бутан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (XXXXVII) может быть синтезирован, как описано выше (схема 14). Затем имин может быть подвергнут воздействию нуклеофила, такого как MeMgBr, с образованием промежуточных продуктов, таких как (XXXXVIII). Затем путем сульфаминирования, катализируемого палладием, можно получить соответствующий

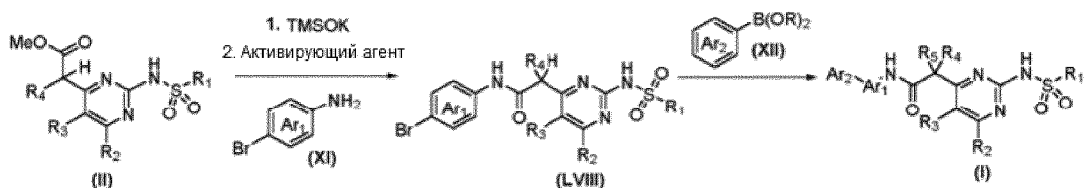
сульфонамид (LIII), как описано на схеме 1. Снятие защиты может быть выполнено с помощью кислотного гидролиза с использованием HCl с получением производных бензиламина общей формулы (XXXXII), которые затем могут быть превращены в конечные соединения согласно схеме 12.

Схема 17



Производные бензиламида формулы (I), где R₁, R₃, Ar₁ и Ar₂ определены выше, и R₄ и R₅ представляют собой алкил, могут быть получены в 5 этапов, как описано для схемы 17, путем сочетания коммерчески доступного ароматического хлорида, такого как (LIV), с первичным сульфонамидом в условиях сульфамидирования, описанных для схемы 1. Затем можно провести двойное добавление реактива Гриньяра в апротонном растворителе, таком как THF, с образованием промежуточных соединений формулы (LVI). Затем может быть проведена реакция типа Риттера с использованием алкилнитрила, такого как 2-хлорацетонитрил, в присутствии кислоты, такой как H₂SO₄. С промежуточного соединения формулы (LVII) можно снять защиту реакцией с тиомочевинной в протонном растворителе, таком как этанол, в присутствии уксусной кислоты и при нагревании с обратным холодильником с получением производных бензиламина (XXXXII). Конечные соединения формулы (I) могут быть получены в условиях амидного сочетания, описанных для схемы 12.

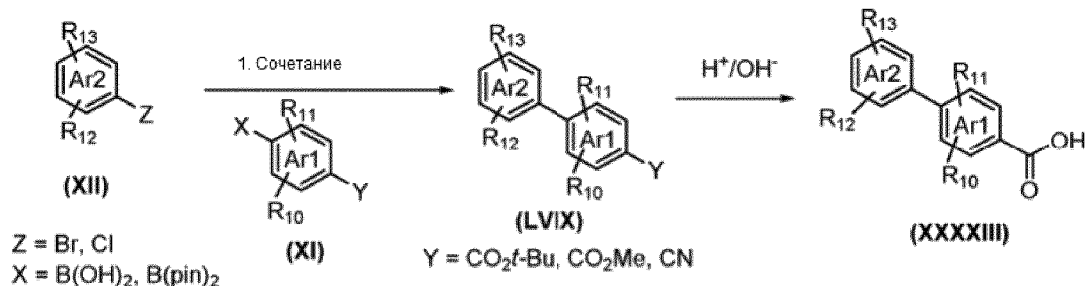
Схема 18



В общем случае и как показано на схеме 18, соединения общей формулы (I) могут быть получены путем превращения промежуточного соединения (II) трехэтапным способом. Сначала, омыление (II) с использованием агента, такого как TMSOK, дает промежуточное производное карбоновой кислоты, за которым может следовать реакция с активирующим агентом, таким как ТЗР, и броманилином формулы (XI). Промежуточные соединения формулы (LVIII) затем превращают в соединение общей формулы (I) по настоящему изобретению путем связывания в условиях Сузуки с боронатным эфиром общей формулы (XII). Боронат обычно представляет собой дигидроксисилильную или

диалкилоксиборильную группу, обычно 4,4,5,5-тетраметил-1,3,3,2-диоксаборолан-2-у группу. Сочетание согласно Сузуки осуществляют, например, путем нагревания в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), и неорганического основания, такого как карбонат калия, в смеси растворителей диоксана и воды. Специалистам в данной области будет понятно, что для такой реакции сочетания подходят многие катализаторы и условия.

Схема 19

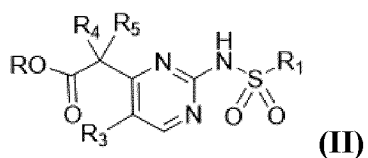


Промежуточные соединения формулы (XXXXIII), где Ar2 представляет собой незамещенное или замещенное 2-пиразиновое кольцо или 3-пиридильное кольцо, могут быть синтезированы, как показано на схеме 19, с помощью реакции сочетания в условиях Сузуки ароматического галогенида общей формулы (XII), где R₁₂ и R₁₃ определены выше, и Z представляет собой Br или Cl, до бороната общей формулы (XI), где R₁₀ и R₁₁ определены выше, X означает диоксиборильную или диалкилоксиборильную группу, такую как группа 4,4,5,5-тетраметил-1,3,3,2-диоксаборолан-2-ила. Сочетание согласно Сузуки осуществляют, например, путем нагревания в присутствии катализатора, такого как аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).CH₂Cl₂, и неорганического основания, такого как карбонат цезия, в смеси растворителей диоксана и воды в инертной атмосфере, такой как атмосфера азота, с получением соединений формулы (LVIX). Карбоновые кислоты общей формулы (XXXXIII) получают либо снятием защиты трет-бутилового эфира с помощью сильной кислоты, такой как TFA, в растворителе CH₂Cl₂, либо гидролизом метилового эфира с использованием гидроксида щелочного металла, такого как NaOH, в смеси растворителей, такой как THF/MeOH, либо гидролизом нитрила с использованием сильной кислоты, такой как концентрированная HCl.

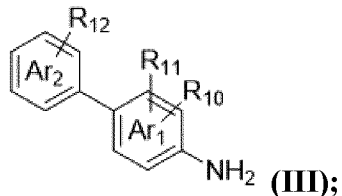
Промежуточные соединения по изобретению

Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям, используемым в синтезе соединений формулы (I), таким как соединения формул (II)-(LVIX), таким как соединения формул (II)-(XXV), таким как соединения формул (II)-(XX). Конкретные представляющие интерес промежуточные соединения представляют собой промежуточные соединения следующих общих формул, в которых переменные группы и соответствующие предпочтения являются такими, как определено выше для соединений формулы (I):

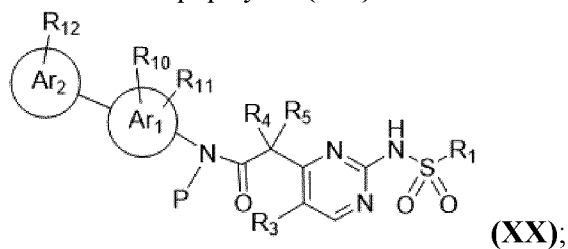
соединение формулы (II):



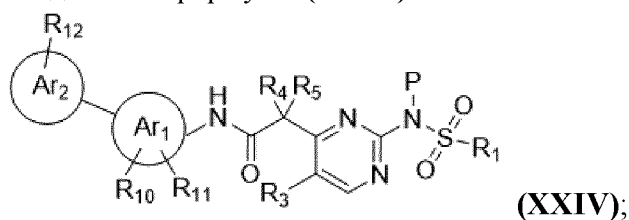
где R представляет собой H, C₁₋₆алкил (например, метил и этил) или бензил;
соединение формулы **(III)**:



соединение формулы **(XX)**:



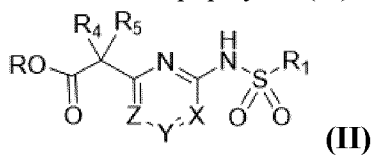
соединение формулы **(XXIV)**:



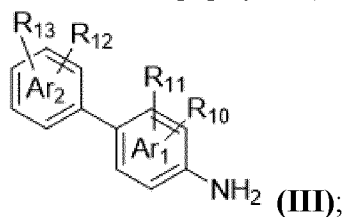
где P представляет собой защитную группу азота, такую как пара-метоксибензил.

Также представляют интерес следующие соединения, в которых переменные группы и соответствующие предпочтения являются такими, как определено выше для соединений формулы (I):

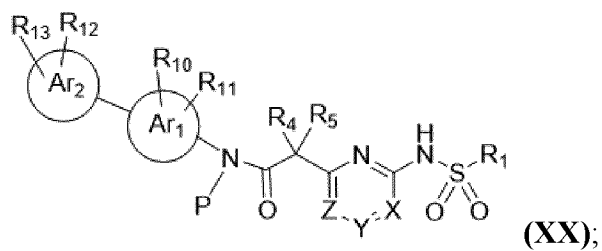
соединение формулы **(II)**:



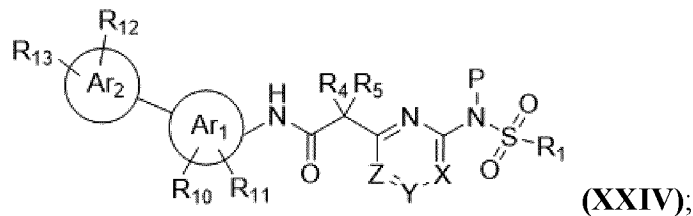
где R представляет собой H, C₁₋₆алкил (например, метил и этил) или бензил;
соединение формулы **(III)**:



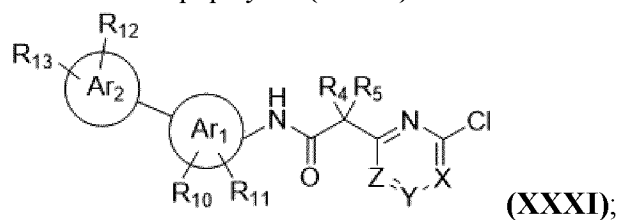
соединение формулы **(XX)**:



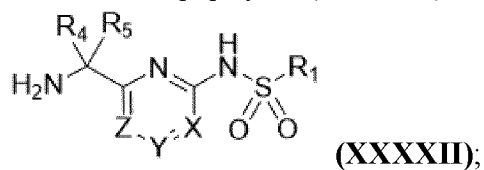
соединение формулы (XXIV):



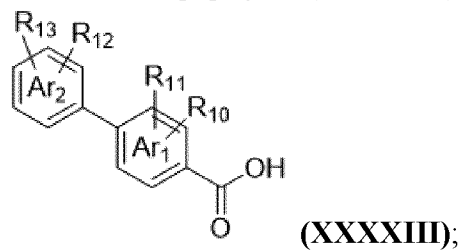
соединение формулы (XXXI):



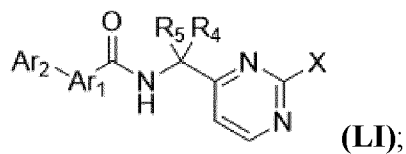
соединение формулы (XXXXII):



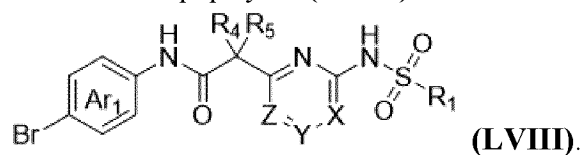
соединение формулы (XXXXIII):



соединение формулы (LI):



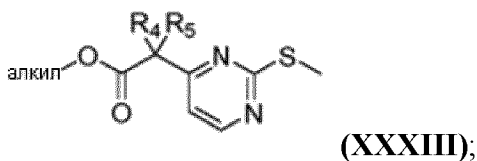
соединение формулы (LVIII):



Также представляют интерес следующие соединения, в которых переменные группы и связанные предпочтения являются такими, как определено выше для соединений

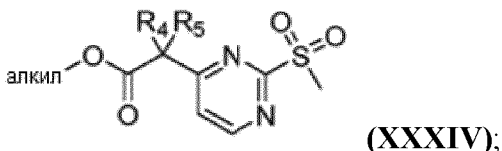
формулы (I):

соединение формулы (XXXIII):



где алкил представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил или этил, например, метил.

соединение формулы (XXXIV):



где алкил представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил или этил, например, метил.

В качестве аспекта изобретения включены все новые промежуточные соединения, описанные в примерах, включая:

Промежуточные соединения INTC1-INTC47; и

Промежуточные соединения INTD1-INTD51.

Также представлены промежуточные соединения INTC48-INTC53.

Также представлены промежуточные соединения INTC54-INTC177.

Также представлены промежуточные соединения INTC178 и INTC179.

Также представлены промежуточные соединения INTD52-INTD86.

В качестве аспекта изобретения включены соли, такие как фармацевтически приемлемые соли любого из промежуточных соединений, раскрытых в настоящем описании, таких как любое из соединений формул (II)-(LVIX).

Терапевтические способы

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в качестве ингибиторов CTPS1.

Следовательно, изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату (например, соли) и/или производному для использования в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором полезен ингибитор CTPS1, например, заболеваний и расстройств, которые указаны в настоящем описании ниже.

Изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором является полезным ингибитор CTPS1, например заболеванием и расстройством, которые упомянуты в настоящем описании ниже, включающему введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соль) и/или производного.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или

расстройства, при котором является полезным ингибитор CTPS1, например, заболеваний и расстройств, которые указаны в настоящем описании ниже.

Более предпочтительно заболевание или расстройство, при котором полезен ингибитор CTPS1, представляет собой заболевание или расстройство, при котором может быть полезным снижение пролиферации Т-клеток и/или В-клеток.

Изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвату (например, соли) и/или производному для использования для ингибирования CTPS1 у субъекта.

Изобретение относится к способу ингибирования CTPS1 у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного в производстве лекарственного средства для ингибирования CTPS1 у субъекта.

Изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного для использования для снижения пролиферации Т-клеток и/или В-клеток у субъекта.

Изобретение относится к способу снижения пролиферации Т-клеток и/или В-клеток у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного.

Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата (например, соли) и/или производного в производстве лекарственного средства для снижения пролиферации Т-клеток и/или В-клеток у субъекта.

Более предпочтительно заболевание или расстройство, при котором является полезным ингибитор CTPS1, представляет собой заболевание или расстройство, при котором может быть полезным снижение пролиферации Т-клеток и/или В-клеток.

Термин «лечение» в контексте настоящего описания включают контроль, ослабление, уменьшение или модуляцию болезненного состояния или его симптомов.

Термин «профилактика» или «предотвращение» используется в настоящем описании для обозначения предупреждения появления симптомов заболевания или расстройства у субъекта или предупреждения повторения симптомов заболевания или расстройства у пораженного субъекта и не ограничивается полным предупреждением развития заболевания.

Предпочтительно заболевание или расстройство выбирают из отторжения трансплантированных клеток и тканей, заболеваний или расстройств, связанных с трансплантатом, аллергических и аутоиммунных заболеваний.

В одном из вариантов осуществления заболевание или расстройство представляет собой отторжение трансплантированных клеток и тканей. Субъекту могли быть

трансплантированы трансплантаты, выбранные из группы, состоящей из сердца, почек, легких, печени, поджелудочной железы, островков поджелудочной железы, ткани мозга, желудка, толстой кишки, тонкой кишки, роговицы, кожи, трахеи, кости, костного мозга (или любого другого источника гемопоэтических клеток-предшественников и стволовых клеток, включая гемопоэтические клетки, мобилизованные из костного мозга в периферическую кровь или клетки пуповинной крови), мышцы или мочевого пузыря. Соединения по изобретению могут быть использованы для предупреждения развития или подавления у субъекта иммунного ответа, связанного с отторжением донорской ткани, клетки, трансплантата или органа-трансплантата.

В дополнительном варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, связанное с трансплантатом. Заболевания или расстройства, связанные с трансплантатом, включают болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD), такую как GVHD, связанную с трансплантацией костного мозга, и иммунные нарушения, возникающие в результате или связанные с отторжением трансплантированного органа, ткани или клетки (например, ткани или клеточных аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов), включая, например, трансплантаты кожи, мышц, нейронов, островков, органов, паренхиматозных клеток печени и т.д., и болезнь «хозяин против трансплантата» (HVGD). Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для предупреждения или подавления острого отторжения такого трансплантата у реципиента и/или для долгосрочной поддерживающей терапии для предотвращения отторжения такого трансплантата у реципиента (например, ингибирование отторжения инсулин-продуцирующих островковых клеток, трансплантированных от донора субъекту-реципиенту, страдающему диабетом). Таким образом, соединения по изобретению полезны для профилактики болезни «хозяин против трансплантата» (HVGD) и болезни «трансплантат против хозяина» (GVHD).

Ингибитор CTPS1 можно вводить субъекту до, после трансплантации и/или во время трансплантации. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CTPS1 можно вводить субъекту на периодической основе до и/или после трансплантации.

В другом варианте осуществления заболевание или расстройство представляет собой аллергию.

В дополнительных вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с иммунитетом, представляет собой аутоиммунное заболевание. Используемый в настоящем описании термин «аутоиммунное заболевание» означает заболевание или расстройство, направленное на собственные ткани субъекта. Примеры аутоиммунных заболеваний включают, без ограничения, болезнь Аддисона, болезнь Стилла у взрослых, очаговую алопецию, болезнь Альцгеймера, васкулит ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA), анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза), апластическую анемию, артрит, астму, атеросклероз, атеросклеротическую бляшку, атопический дерматит, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный

гипофизит (лимфотический гипофизит), аутоиммунное заболевание внутреннего уха иммуносимуназа уха, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром, аутоиммунный миокардит, аутоиммунную нейтропению, аутоиммунный оофорит, аутоиммунный орхит, аутовоспалительные заболевания, требующие иммуносупрессивного лечения, азоосперию, болезнь Бешета, болезнь Бергера, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, сердечно-сосудистое заболевание, целиакию, включая рефрактерную целиакию (тип I и тип II), синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS), хронический идиопатический полиневрит, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIPD), хроническую рецидивирующую полинейропатию (синдром Гийена-Барре), синдром Чарджа-Стросса (CSS), рубцовый пемфигоид, болезнь холодных агглютининов (CAD), хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), синдром CREST, криоглобулиновые синдромы, кожную волчанку, герпетиформный дерматит, дерматомиозит, экзему, острый буллезный эпидермолиз, эссенциальную смешанную криоглобулинемию, синдром Эвана, экзофтальм, фибромиалгию, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (HLH) (включая гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз типа 1), гистиоцитоз/гистиоцитические расстройства, тиреоидит Хашимото, идиопатический легочный фиброз, идиопатическую тромбоцитопению пурпура (ITP), IgA-нефропатию, иммунопролиферативные заболевания или расстройства, воспалительное заболевание кишечника (IBD), интерстициальное заболевание легких, ювенильный артрит, ювенильный идиопатический артрит (JIA), болезнь Кавасаки, миастенический синдром Ламберта-Итона, красный плоский лишай, локализованную склеродермию, волчаночный нефрит, болезнь Меньера, микроангиопатическую гемолитическую анемию, микроскопический полиангиит, синдром Миллера-Фишера/острая диссеминированную энцефаломиелорадикулопатию, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз (MS), мышечный ревматизм, миалгический энцефаломиелит (ME), миастению гравис, воспаление глаза, листовидную пузырчатку, вульгарную пузырчатку, пернициозную анемию, узелковый полиартериит, полихондрит, полигландулярные синдромы (синдром Уитакера), ревматическую полимиалгию, полимиозит, первичную агаммаглобулинемию, первичный билиарный цирроз/аутоиммунную холангиопатию, первичный гломерулонефрит, первичный склерозирующий холангит, псориаз, псориатический артрит, врожденную апластическую анемию, феномен Рейно, синдром Рейтера/реактивный артрит, рецидивирующий полихондрит, рестеноз, ревматическую лихорадку, ревматическое заболевание, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шмидта, склеродермию/системный склероз, синдром Шегрена, синдром скованного человека, синдром Свита (фебрильный нейтрофильный дерматоз), системную красную волчанку (SLE), системную склеродермию, артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит, тиреоидит, диабет 1 типа, диабет 2 типа, увеит, васкулит, витилиго, гранулематоз Вегенера и X-сцепленное лимфопролиферативное заболевание.

Особый интерес представляют заболевания и расстройства, которые в основном

вызваны активацией и пролиферацией Т-клеток, включая:

- заболевания и расстройства, не связанные с аллореактивностью, в том числе: очаговую алопецию, атопический дерматит, экзему, псориаз, красный плоский лишай, псориатический артрит, витилиго; увеит; анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера/реактивный артрит; апластическую анемию, аутоиммунный лимфопролиферативный синдром/расстройства, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; сахарный диабет 1 типа; и рефрактерную глютенную болезнь;
- резкое отторжение трансплантированных тканей и трансплантированных органов; острую болезнь «трансплантат против хозяина» (GVHD) после трансплантации клеток костного мозга или любого другого источника аллогенных клеток, включая гемопоэтические клетки-предшественники и/или стволовые клетки.

Также представляют интерес заболевания и расстройства, которые вызваны активацией и пролиферацией как Т-, так и В-клеток, с важным участием В-клеток, включая:

- заболевания и расстройства, для которых характерно участие патогенных аутоантител, в том числе:

- аллергию;
- рубцовый пемфигOID, буллезный пемфигOID, приобретенный буллезный эпидермолиз, листовидную пузырчатку, вульгарную пузырчатку, герпетиформный дерматит;

ANCA-ассоциированный васкулит и микроскопический полиангит, васкулит, гранулематоз Вегенера; синдром Черджа-Стросса (CSS), узелковый полиартериит, криоглобулиновые синдромы и эссенциальную смешанную криоглобулинемию;

системную красную волчанку (SLE), антифосфолипидный синдром (синдром Хьюза), кожную волчанку, волчаночный нефрит, смешанное заболевание соединительной ткани;

тиреоидит, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, экзофтальм; аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную нейтропению, ИТР, пернициозную анемию, врожденную апластическую анемию, микроангиопатическую гемолитическую анемию;

первичный гломерулонефрит, болезнь Бергера, синдром Гудпасчера, IgA-нефропатию; и

хронический идиопатический полиневрит, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIPD), хроническую рецидивирующую полинейропатию (синдром Гийена-Барре), синдром Миллера-Фишера, синдром скованного человека, миастенический синдром Ламберта-Итона, миастения гравис.

- заболевания и расстройства, для которых участие В-клеток менее четко охарактеризовано (хотя в некоторых случаях проиллюстрирована эффективность

моноклональных анти-CD20 антител или внутривенных инфузий иммуноглобулина) и которые могут не соответствовать или ограничиваться выработкой патогенных антител (тем не менее, имеются описания присутствия иногда или даже часто непатогенных антител и их использование в качестве диагностического биомаркера), включая:

болезнь Аддисона, аутоиммунный оофорит и азооспермию, полиглангулярные синдромы (синдром Уитакера), синдром Шмидта;

аутоиммунный миокардит, кардиомиопатию, болезнь Кавасаки;

ревматоидный артрит, синдром Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит и дерматомиозит; полихондрит;

первичный гломерулонефрит;

рассеянный склероз;

аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз/аутоиммунную холангиопатию,

гиперострое отторжение пересаженных органов;

хроническое отторжение имплантата или трансплантатов;

реакцию/хроническую болезнь «трансплантат против хозяина» после трансплантации клеток костного мозга или гемопоэтических клеток-предшественников.

Кроме того, представляют интерес заболевания и расстройства, механизм которых является общим для активации/пролиферации Т-клеток и активации/пролиферации клеток врожденного иммунитета и других воспалительных клеточных субпопуляций (включая миелоидные клетки, такие как макрофаги или гранулоциты) и резидентных клеток (таких как фибробласты и эндотелиальные клетки), в том числе:

COPD, идиопатический фиброз легких, интерстициальное заболевание легких, саркоидоз;

болезнь Стилла у взрослых, ювенильный идиопатический артрит, системный склероз, синдром CREST, при котором В-клетки и антитела к патогенам также могут играть роль; синдром Свита; артериит Такаясу, височный артериит/гигантоклеточный артериит;

язвенный холангит, воспалительное заболевание кишечника (IBD), включая болезнь Крона и язвенный колит, первичный склерозирующий холангит.

Также представляют интерес заболевания и расстройства, механизм которых остается плохо изученным, но включает активацию и пролиферацию Т-клеток, включая:

болезнь Альцгеймера, сердечно-сосудистый синдром, диабет 2 типа, рестеноз, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS).

- Аутоиммунные лимфопролиферативные заболевания, включая:

аутоиммунный лимфопролиферативный синдром и X-сцепленное лимфопролиферативное заболевание.

Предпочтительно заболевание или расстройство выбирают из: воспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз или красный плоский лишай; острого и/или хронического GVHD, например острого GVHD, устойчивого к стероидам; острого лимфопролиферативного синдрома; системной красной волчанки, волчаночного нефрита

или кожной волчанки; или трансплантации. Кроме того, заболевание или расстройство может быть выбрано из миастении, рассеянного склероза и склеродермии/системного склероза.

Соединения формулы (I) можно использовать для лечения рака.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или его сольват, и/или его производное, для применения при лечении рака.

Кроме того, представлен способ лечения рака у субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата, и/или его производного.

Дополнительно представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или его производного, в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

Предпочтительно рак представляет собой гематологический рак, такой как острый миелоидный лейкоз, ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома, В-клеточный острый лимфобластный лейкоз, синдром Свита, Т-клеточная неходжкинская лимфома (включая лимфомы естественных киллеров/Т-клеток, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому печени и селезенки и кожную Т-клеточную лимфому), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, В-клеточная неходжкинская лимфома (включая лимфому Беркитта, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, лимфому маргинальной зоны), волосатоклеточный лейкоз, лимфома Ходжкина, лимфобластная лимфома, лимфоплазмочитарная лимфома, лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, множественная миелома, миелодиспластический синдром, плазмноклеточная миелома, первичная медиастинальная В-клеточная крупноклеточная лимфома, хронические миелопролиферативные заболевания (такие как хронический миелоидный лейкоз, первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия) или хронический лимфоцитарный лейкоз.

Альтернативно, рак представляет собой негематологический рак, выбранный из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, груди, меланомы, нейробластомы, злокачественной мезотелиомы плевры и саркомы.

Кроме того, соединения формулы (I) можно использовать для ускорения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и для снижения заболеваемости и смертности, связанных с неоинтимой и рестенозом у субъекта. Например, соединения формулы (I) можно использовать для профилактики, уменьшения или ингибирования образования неоинтимы. Перед введением или имплантацией медицинское устройство можно обработать эффективным количеством композиции, содержащей соединение формулы (I), для предотвращения, уменьшения или ингибирования образования неоинтимы после введения или имплантации устройства или трансплантата субъекту. Устройство может представлять собой устройство, которое

временно вводят субъекту, или устройство, которое имплантировано постоянно. В некоторых вариантах осуществления устройство представляет собой хирургическое устройство. Примеры медицинских устройств включают, без ограничения, иглы, канюли, катетеры, шунты, баллоны и имплантаты, такие как стенты и клапаны.

Предпочтительно субъект представляет собой млекопитающее, в частности, субъект представляет собой человека.

Фармацевтические композиции

Для применения в терапии соединения по изобретению обычно вводят в виде фармацевтической композиции. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват (например, соль), и/или производное, и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

В одном из вариантов осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват (например, соль), и/или производное, для применения для лечения или профилактики заболевания или расстройства, представленного в настоящем описании.

В дополнительном варианте осуществления представлен способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, представленного в настоящем описании, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват (например, соль), и/или производное.

Изобретение также относится к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват (например, соль), и/или производное, в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, представленного в настоящем описании.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и/или сольваты, и/или производные можно вводить любым удобным способом, например перорально, парентерально, трансбуккально, сублингвально, назально, ректально или трансдермально, и соответствующим образом адаптированные фармацевтические композиции.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и/или сольваты, и/или производные можно вводить в определенное место, например, в глаза, кишечник или кожу. Таким образом, в одном из вариантов осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, необязательно в комбинации с одним или более приемлемыми для местного применения разбавителями или носителями.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть нанесена местно на кожу. Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри. Такая фармацевтическая композиция также предпочтительно может быть

в форме крема, лосьона, пены, порошка, пасты или настойки.

Фармацевтическая композиция может предпочтительно включать аналоги витамина D3 (например, кальцитриол и максакальцитол), стероиды (например, флутиказона пропионат, бетаметазона валерат и клобетазола пропионат), ретиноиды (например, тазаротен), каменноугольный деготь и дитранол. Лекарства для местного применения часто используются в комбинации друг с другом (например, витамин D3 и стероид) или с другими агентами, такими как салициловая кислота.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может доставляться путем местного введения в глаз. Такая фармацевтическая композиция предпочтительно может быть в форме глазных капель или мази.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может доставляться местно в кишечник. Такая фармацевтическая композиция может предпочтительно доставляться перорально, например, в форме таблетки или капсулы, или ректально, например, в форме суппозитория.

Предпочтительно составы с отсроченным высвобождением имеют форму капсулы.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, и/или сольваты, и/или производные, которые активны при пероральном введении, могут быть приготовлены в виде жидкостей или твердых веществ, например в виде сиропов, суспензий, эмульсий, таблеток, капсул или пастилок.

Жидкий состав обычно состоит из суспензии или раствора активного ингредиента (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата (например, соли), и/или производного) в подходящем жидком носителе(ях), например водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Состав также может содержать суспендирующий агент, консервант, ароматизатор и/или краситель.

Композиция в форме таблетки может быть приготовлена с использованием любого подходящего фармацевтического носителя(ей), обычно используемого для приготовления твердых составов, такого как стеарат магния, крахмал, лактоза, сахароза и целлюлоза.

Композиция в форме капсулы может быть приготовлена с использованием обычных процедур инкапсулирования, например гранулы, содержащие активный ингредиент (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и/или сольват (например, соль), и/или производное), могут быть приготовлены с использованием стандартных носителей и затем помещены в твердую желатиновую капсулу; альтернативно дисперсию или суспензию можно приготовить с использованием любого подходящего фармацевтического носителя(ей), например водных камедей, целлюлоз, силикатов или масел, и затем дисперсию или суспензию заливают в мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии активного ингредиента (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата (например, соли), и/или производного) в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например полиэтиленгликоле,

поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор можно лиофилизировать и затем восстановить подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для назального введения удобно готовить в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные составы обычно содержат раствор или тонкодисперсную суспензию активного ингредиента в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в однократных или многократных количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может принимать форму картриджа или может повторно заполняться для использования с распылительным устройством. Альтернативно запечатанный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как назальный ингалятор для единичной дозы или аэрозольный дозатор, снабженный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма включает дозатор аэрозоля, она будет содержать пропеллент, который может представлять собой сжатый газ, например воздух или органическое топливо, такое как фтор-хлор-углеводород или гидроуглерод. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму насосного распылителя.

Композиции, подходящие для буккального или сублингвального введения, включают таблетки, лепешки и пастилки, в которых активный ингредиент находится в лекарственной форме с носителем, таким как сахар и акация, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозитория, содержащих обычную основу для суппозитория, такую как масло какао.

Предпочтительно композиция находится в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула или ампула.

Композиция может, например, содержать от 0,1% до 100% по массе, например от 10 до 60% по массе активного материала, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0% до 99% по массе, например от 40% до 90% по массе носителя, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 до 2000 мг, например от 1,0 до 500 мг активного вещества, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например от 100 мг до 400 мг носителя, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого для лечения или профилактики вышеупомянутых расстройств, как правило будет меняться в зависимости от тяжести расстройств, массы пациента и других подобных факторов. Однако в качестве общего руководства подходящие единичные дозы могут составлять от 0,05 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 1,0 мг до 500 мг, и такие единичные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например, два или три в сутки. Такая терапия может длиться несколько недель или месяцев.

В следующем аспекте изобретение относится к комбинации, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват и/или производное (например, комбинацию, содержащую соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемое производное) вместе с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом или ингредиентами.

Изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в комбинации с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом или ингредиентами.

Когда соединения используются в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения можно вводить отдельно, последовательно или одновременно любым удобным путем введения.

Оптимальные комбинации могут зависеть от заболевания или расстройства. Возможные комбинации включают комбинации с одним или более активными агентами, выбранными из списка, состоящего из: 5-аминосалициловой кислоты или ее пролекарства (такого как сульфасалазин, олсалазин или бисалазид); кортикостероидов (например, преднизолон, метилпреднизолон или будесонида); иммунодепрессантов (например, циклоспорина, такролимуса, сиролимуса, метотрексата, мофетила, микофенолат азатиоприна, лефлуномида, циклофосфамида, 6-меркаптопурина или антилимфоцитарных (или тимоцитарных) глобулинов); анти-TNF-альфа антител (например, инфликсимаба, адалимумаба, цертолизумаба пегола или голимумаба); анти-IL12/IL23 антител (например, устекинумаба); анти-IL6 или анти-IL6R антител, анти-IL17 антител или низкомолекулярных IL12/IL23 ингибиторов (например, апилимода); анти-альфа-4-бета-7 антител (например, ведолизумаба); блокаторов MAdCAM-1 (например, PF-00547659); антител к молекуле клеточной адгезии альфа-4-интегрину (например, натализумаба); антител к альфа-субъединице рецептора IL2 (например, даклизумаба или базиликсимаба); ингибиторов JAK, включая ингибиторы JAK1 и JAK3 (например, тофацитиниба, барицитиниба, R348); ингибиторов Syk и их пролекарств (например, фостаматиниба и R-406); ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (например, тетомиласта); HMPL-004; пробиотиков; дерсалазина; семапимода/CPSI-2364; и ингибиторов протеинкиназы C (например, AEB-071).

При раке дополнительный фармацевтически приемлемый активный ингредиент может быть выбран из антимиотических агентов, таких как винбластин, паклитаксел и доцетаксел; алкилирующих агентов, например цисплатина, карбоплатина, дакарбазина и циклофосфамида; антиметаболитов, например 5-фторурацила, цитозинарабинозида и гидроксимочевины; интеркалирующих агентов, например адриамина и блеомицина; ингибиторов топоизомеразы, например этопозид, топотекан и иринотекан; ингибиторов тимидилатсинтазы, например ралтитрекседа; ингибиторов киназы PI3, например иделалисиба; ингибиторов mTog, например эверолимуса и темсиролимуса; ингибиторов протеасом, например бортезомиба; ингибиторов гистондеацетилазы, например панобиностата или вориностата; и блокаторов пути Hedgehog, таких как висмодегиб.

Дополнительный фармацевтически приемлемый активный ингредиент может быть выбран из ингибиторов тирозинкиназы, таких как, например, акситиниб, дазатиниб, эрлотиниб, иматиниб, нилотиниб, пазопаниб и сунитиниб.

В комбинированную терапию могут быть включены противоопухолевые антитела, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из оларатумаба, даратумумаба, нецитумумаба, динутуксимаба, тразтузумаба, эмтанзина, пертузумаба, обинутузумаба, брентуксимаба, офатумумаба, панитумумаба, катумаксомаба, бевацизумаба, цетуксимаба, тозитумумаба, трастузумаба, гентузумаба, озогамицина и ритуксимаба.

Соединения или фармацевтические композиции по изобретению также можно использовать в сочетании с лучевой терапией.

Некоторые из комбинаций, упомянутых выше, могут быть представлены для удобного применения в форме фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие комбинацию, определенную выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или наполнителем, составляют дополнительный аспект изобретения. Отдельные компоненты таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах. Отдельные компоненты комбинаций также можно вводить по отдельности одним и тем же или разными путями введения.

Когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное используют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным против того же самого болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используется отдельно. Специалисты в данной области легко оценят соответствующие дозы.

Медицинские устройства

В одном из вариантов осуществления соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, могут быть приготовлены таким образом, чтобы они могли быть включены в медицинское устройство, таким образом обеспечивая нанесение соединения или композиции непосредственно на определенный участок для профилактики или лечения состояний, представленных в настоящем описании.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению или их фармацевтическая композиция получают путем включения их в покрытие на медицинском устройстве. Можно использовать различные покрытия, такие как, например, полимерные покрытия, которые могут высвобождать соединение в течение заданного периода времени. Соединение или его фармацевтическая композиция могут быть включены непосредственно в медицинское устройство. В некоторых вариантах осуществления соединения наносят на поверхность устройства или внутрь него в носителе для доставки, таком как микрочастица или липосома, который облегчает его высвобождение и доставку. В некоторых вариантах осуществления соединения или фармацевтическая композиция могут быть смешаны с покрытием.

В некоторых вариантах осуществления медицинское устройство представляет собой сосудистый имплант, такой как стент. Стенты используются в медицине для предотвращения или устранения ограничений в сосудах. Имплантаты могут быть

вставлены в суженный сосуд, при этом суженный сосуд расширяется. Чрезмерный рост соседних клеток после имплантации сосудов приводит к сужению сосуда, особенно на концах имплантатов, что приводит к снижению эффективности имплантатов. Если сосудистый имплант вставлен в артерию человека для устранения, например, атеросклеротического стеноза, в течение года на концах сосудистого имплантата может произойти гиперплазия интимы, приводя к возобновлению стеноза («рестенозу»).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления стенты покрыты или загружены композицией, включающей соединение по изобретению или его фармацевтической композицией и необязательно нацеливающий сигнал, средство доставки или их комбинацию. Многие стенты коммерчески доступны или известны в данной области.

В некоторых вариантах осуществления стент представляет собой стент с покрытием лекарственным веществом. В данной области известны различные стенты с покрытием лекарственным веществом, которые одновременно доставляют терапевтическое вещество к месту лечения, обеспечивая искусственную радиальную поддержку ткани стенки. Внутрисосудистые устройства, включая стенты, иногда покрывают с внешней поверхности веществом, таким как агент, высвобождающий лекарственное средство, фактор роста и т.п. Также были разработаны стенты, имеющие полую трубчатую структуру с отверстиями или портами, прорезанными в боковой стенке, обеспечивающие элюцию лекарственного средства из центрального просвета. Хотя полая природа стента позволяет загружать центральный просвет лекарственным раствором, который доставляется через порты или отверстия в боковой стенке стента, полая трубчатая структура может не обладать подходящей механической прочностью для обеспечения адекватного каркаса в сосуде.

В некоторых вариантах осуществления устройства также покрыты или пропитаны соединением по изобретению или его фармацевтической композицией и одним или более дополнительными терапевтическими агентами, включая, без ограничения, антитромбоцитарные агенты, антикоагулянты, противовоспалительные агенты, противомикробные агенты, антиметаболические агенты, дополнительные анти-неоинтимные агенты, дополнительные антипролиферативные агенты, иммуномодуляторы, антипролиферативные агенты, агенты, влияющие на миграцию и продукцию внеклеточного матрикса, агенты, влияющие на отложение тромбоцитов или образование тромбов, и агенты, которые способствуют заживлению сосудов и реэндотелиализации, такие как агенты, описанные в Sousa et al. (2003) и Salu et al. (2004).

Примеры антитромбиновых агентов включают, без ограничения, гепарин (включая низкомолекулярный гепарин), R-гирудин, гирулог, аргатробан, эфегатран, антикоагулянтный пептид клеша и PPACK.

Примеры антипролиферативных агентов включают, без ограничения, паклитаксел (таксол), QP-2 винкристин, метотрексат, ангиопептин, митомицин, BCP 678, антисмысловой с-мус, ABT 578, актиномицин-D, RestenASE, 1-хлор-дезоксиденозин, PCNA рибозим и целекоксиб.

Примеры средств против рестеноза включают, без ограничения, иммуномодуляторы, такие как сиролимус (рапамицин), такролимус, биорест, мизорибин, циклоспорин, интерферон- γ 1b, лефлуномид, траниласт, кортикостероид, микофеноловую кислоту и бифосфонат.

Примеры антимиграционных агентов и модуляторов внеклеточного матрикса включают, без ограничения, галогенфугинон, ингибиторы пропил-гидроксилазы, ингибиторы С-протеиназы, ингибиторы MMP, батимастат, пробукол.

Примеры антиагрегантов включают, без ограничения, гепарин.

Примеры средств для заживления ран и промоторов эндотелизации включают фактор роста сосудистого эпителия («VEGF»), 17-эстрадиол, ингибиторы Tkase, BCP 671, статины, доноры оксида азота («NO»), антитела к эндотелиальным клеткам-предшественникам («EPC»).

Помимо применений к коронарным сосудам, лекарственные средства и активные агенты могут быть включены в стент или покрытие стента по другим показаниям. Например, в урологии антибиотики могут быть включены в стент или покрытие стента для предотвращения инфекции. В гастроэнтерологических и урологических применениях активные агенты могут быть включены в стент или покрытие стента для местного лечения карциномы. Также может быть выгодным включение в стент или нанесение на него контрастного вещества, рентгеноконтрастных маркеров или других добавок, позволяющих визуализировать стент *in vivo* для отслеживания, позиционирования и других целей. Такие добавки могут быть добавлены к абсорбирующей композиции, используемой для изготовления стента или покрытия стента, или могут быть абсорбированы, расплавлены или распылены на поверхности части или всего стента. Предпочтительные добавки для этой цели включают серебро, йод и меченные йодом соединения, сульфат бария, оксид гадолиния, производные висмута, диоксид циркония, кадмий, вольфрам, золото, тантал, висмут, платину, иридий и родий. Эти добавки могут быть, без ограничения, частицами микронного размера или наноразмера или наночастицами. Радиопрозрачность может быть определена фторскопией или рентгенологическим анализом.

Соединение по изобретению и один или более дополнительных агентов или их фармацевтическая композиция могут быть включены в стент либо путем загрузки соединения и одного или более дополнительных агентов, либо их фармацевтической композиции в абсорбируемый материал перед обработкой, и/либо покрытием поверхности стента агентом(ами). Скорость высвобождения агента можно контролировать с помощью нескольких методов, включая изменение следующего: отношения абсорбируемого материала к соединению и одному или более дополнительным агентам, или фармацевтической композиции, молекулярной массы абсорбируемого материала, состава соединения и одного или более дополнительных агентов или фармацевтической композиции, состава абсорбируемого полимера, толщины покрытия, количества слоев покрытия и их относительной толщины и/или соединения и одного или более дополнительных агентов или концентрации фармацевтической композиции. Верхние

покрытия из полимеров и других материалов, включая абсорбируемые полимеры, также могут быть нанесены на покрытия из активных агентов для регулирования скорости высвобождения. Например, Р4НВ может быть нанесен в качестве верхнего покрытия на металлический стент, покрытый Р4НВ, включающий активный агент, для замедления высвобождения активного агента.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано приведенными ниже неограничивающими примерами.

ПРИМЕРЫ

Используемые в настоящем описании сокращения определены ниже. Любые неуказанные сокращения имеют общепринятого значения.

Сокращения

Ac	ацетил (C(O)CH ₃)
AcOH	Ледяная уксусная кислота
AlMe ₃	триметилалюминий
aq	водный
Ar	ароматическое кольцо
BEH	этиленовый мостиковый гибрид
Bispin	бис(пинаcolato)дибор; 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан
Bz	бензил (CH ₂ -фенил)
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонильная защитная группа
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
CSH	гибридная заряженная поверхность
д	дублет
DABAL-Me ₃	аддукт триметилалюминия и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана
DCM	дихлорметан
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
диоксан	1,4-диоксан
DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорил азид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
(ES ⁺)	электрораспыление, положительный режим
(ES ⁻)	электрораспыление, отрицательный режим

ESI	электрораспыление
Et	этил
EtI	йодэтил
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
г	граммы
Hal	галоген
HATU	1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пириди́ния 3-окси́д гексафторфосфа́т
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ч	час(ы)
IC ₅₀	50% ингибирующая концентрация
iPr	<i>изо</i> -пропил
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
ЖХ/МС	Жидкая хроматография/масс-спектрометрия
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
LiOH	гидроксид лития
(M+H) ⁺	протонированный молекулярный ион
(M-H) ⁻	непротонированный молекулярный ион
М	молярная концентрация
мл	миллилитр
мм	миллиметр
ммоль	миллимоль
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeI	йодометан
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин	минута(ы)
MSD	масс-селективный детектор
м/з	отношение массы к заряду
N ₂	газообразный азот
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NaH	гидрид натрия

NaHCO ₃	бикарбонат натрия
нм	нанометр
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс (спектроскопия)
NSFI	<i>N</i> -фторбензолсульфонимид
P4HB	поли-4-гидроксibuтират
PDA	Фотодиодная матрица
Pd 170	хлор(кротил)(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропибифенил)палладия(II) или XPhos Pd(кротил)Cl
Pd 174	аллил(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II) трифлат или [<i>t</i> BuXPhosPd(аллил)]OTf
[Pd(аллил)Cl ₂] ₂	бис(аллил)дихлордипалладия
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладия(0)
PMB	4-метоксибензил
преп ВЭЖХ	Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
Ph	фенил
пол/отр	положительный/отрицательный
к	квартет
ВП/МС	высокопроизводительная масс-спектрометрия
RT	комнатная температура
Rt	время удерживания
RP	Обращенная фаза
с	синглет
S _N Ar	нуклеофильное ароматическое замещение
нас.	насыщенный
SCX	Катионный обмен в колонках с твердой фазой (смола)
Selectfluor	<i>N</i> -хлорметил- <i>N'</i> -фтортриэтилендиаммония бис(тетрафторборат)
т	триплет
<i>t</i> Bu	<i>трет</i> -бутил
T3P	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид
TBME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
TFA	Трифторуксусная кислота
[<i>t</i> -BuXPhos Pd(аллил)]OTf	аллил(2-ди- <i>трет</i> -бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)палладия(II) трифлат

THF	тетрагидрофуран
TMP	2,2,6,6-тетраметилпиперидинил
TMSOK	триметилсиланолат калия
TTIP	тетраизопропоксид титана
СВЭЖХ	Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
УФ	ультрафиолет
об./об.	объем/объем
VWD	Детектор переменной длины волн
wt	масса
мкм	микрометр
мкл	микролитр
°C	градусы Цельсия

Общие процедуры

Все исходные материалы и растворители получали либо из коммерческих источников, либо в соответствии с литературой. Если не указано иное, все реакции перемешивали. Органические растворы обычно сушили над безводным сульфатом магния. Гидрирование проводили в проточном реакторе Thales H-cube при указанных условиях.

Колоночную хроматографию выполняли на предварительно набитых картриджах с диоксидом кремния (230-400 меш, 40-63 мкм) с использованием указанного количества. SCX приобретали у компании Supelco и перед использованием обрабатывали 1 М соляной кислотой. Если не указано иное, очищаемую реакционную смесь сначала разбавляли MeOH и подкисляли несколькими каплями AcOH. Этот раствор загружали непосредственно в SCX и промывали MeOH. Затем желаемый материал элюировали промывкой 0,7 М NH₃ в MeOH.

Препаративная обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

препВЭЖХ

Препаративная ВЭЖХ в кислой среде (кислая ВЭЖХ)

Колонка Waters X-Select CSH C18, 5 мкм (19×50 мм), скорость потока 28 мл мин⁻¹, элюирование градиентом H₂O-MeCN, содержащим 0,1% по объему муравьиной кислоты, в течение 6,5 мин с УФ детектирование при 254 нм.

Препаративная ВЭЖХ в щелочной среде (щелочная ВЭЖХ)

Колонка Waters X-Select CSH C18, 5 мкм (19×50 мм), скорость потока 28 мл мин⁻¹, элюирование градиентом 10 mM NH₄HCO₃-MeCN в течение 6,5 мин с УФ детектирование при 254 нм.

Аналитические методы

Условия обращенно-фазовой ВЭЖХ для ЖХ/МС Аналитических методов

Кислая ВЭЖХ: ЖХ/МС в кислых условиях, 4 минуты (5-95%)

Аналитический ЖХ/МС выполняли на колонке Waters X-Select CSH C18, 2,5 мкм,

4,6×30 мм, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% муравьиной кислоте в воде. Градиент от 5 до 95% 0,1% муравьиной кислоты в MeCN происходит между 0,00-3,00 минутами при скорости 2,5 мл/мин с промывкой от 3,01 до 3,5 минут при 4,5 мл/мин. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCN занимает от 3,60 до 4,00 минут при скорости 2,5 мл/мин. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью масс-спектрометра Agilent 1260 Infinity VWD при 254 нм. Масс-спектры измеряли с помощью спектрометрического детектора Agilent 6120, работающего с положительным/отрицательным переключением.

Щелочная ВЭЖХ: ЖХ/МС в щелочных условиях, 4 минуты (5-95%)

Аналитический ЖХ/МС выполняли на колонке Waters X-Select BEH C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм, элюируя градиентом MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. Градиент от 5 до 95% MeCN происходит между 0,00-3,00 минутами при скорости 2,5 мл/мин с промывкой от 3,01 до 3,5 минут при 4,5 мл/мин. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCN занимает от 3,60 до 4,00 минут при скорости 2,5 мл/мин. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью масс-спектрометра Agilent 1260 Infinity VWD при 254 нм. Масс-спектры измеряли с помощью спектрометрического детектора Agilent 6120, работающего с положительным/отрицательным переключением.

Условия обращенно-фазовой ВЭЖХ для аналитических методов СВЭЖХ

Кислая СВЭЖХ: СВЭЖХ в кислых условиях, 3 минуты

Аналитический СВЭЖХ/МС выполняли с использованием колонки Waters Acquity CSH C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% муравьиной кислоте в воде. Градиент структурировали с начальной точки 5% MeCN, удерживаемой в течение 0,0-0,11 минут. Градиент от 5 до 95% происходит в интервале 0,11-2,15 минуты с промывкой от 2,15 до 2,56 минут. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCN занимает от 2,56 до 2,83 минуты. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью детектора Acquity PDA, а масс-спектры записывали с помощью детектора Acquity QDa с переключением положительной/отрицательной ESI.

Кислая СВЭЖХ 2: UPLC в кислых условиях, 1 минута

Аналитический СВЭЖХ/МС выполняли с использованием колонки Waters Acquity CSH C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в MeCN в 0,1% муравьиной кислоте в воде. Градиент структурировали с начальной точки 5% MeCN, удерживаемой 0,0-0,08 минут. Градиент от 5 до 95% происходит в интервале 0,08-0,70 минут с промывкой от 0,7 до 0,8 минуты. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCN занимает 0,8-0,9 минуты. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью детектора Acquity PDA, а масс-спектры записывали с помощью детектора Acquity QDa с переключением положительной/отрицательной ESI.

Щелочная СВЭЖХ: СВЭЖХ в щелочных условиях, 3 минуты

Аналитический СВЭЖХ/МС выполняли с использованием колонки Waters Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, элюируя градиентом MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. Градиент структурировали с начальной точки 5% MeCN, удерживаемой 0,0-0,11

минуты. Градиент от 5 до 95% происходит в интервале 0,11-2,15 минуты с промывкой от 2,15 до 2,56 минуты. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCN занимает от 2,56 до 2,83 минут. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью детектора Acquity PDA, а масс-спектры записывали с помощью детектора Acquity QDa с переключением положительной/отрицательной ESI.

Щелочная СВЭЖХ 2: СВЭЖХ в щелочных условиях, 1 минута

Аналитический СВЭЖХ/МС выполняли с использованием колонки WatersAcquity BEHC18, 1,7 мкм, 2,1×30 мм, элюируя градиентом MeCN в водном 10 mM бикарбонате аммония. Градиент структурировали с начальной точки 5% MeCNheld, удерживаемой 0,0-0,08 минуты. Градиент от 5 до 95% происходит в интервале 0,08-0,70 минуты с промывкой от 0,7 до 0,8 минуты. Повторное уравнивание колонки до 5% MeCNis занимает 0,8-0,9 минуты. УФ-спектры элюированных пиков измеряли с помощью детектора Acquity PDA, а масс-спектры записывали с помощью детектора AcquityQDadetector с переключением положительной/отрицательной ESI.

Температура колонки во всех циклах составляет 40°C. Объем впрыска равен 3 мкл, скорость потока составляет 0,77 мл/мин. Сканирование фотодиодной матрицы (PDA) выполняли при длине волны 210-400 нм во всех прогонах.

Условия нормально-фазовой ВЭЖХ с для аналитических методов для хиральных разделений

Хиральной метод IC3: хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, 4,6×250 мм, 1,0 мл/мин, 25-70% EtOH (0,2% TFA) в изогексане (0,2% TFA)

Хиральный метод IC4: хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, 4,6×250 мм, 1,0 мл/мин, 40% EtOH (0,2% TFA) в 4:1 гептан/хлорформ (0,2% TFA).

Хиральный метод IC5: хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, 4,6×250 мм, 1,0 мл/мин, 20% EtOH (0,2% TFA) в изогексане (0,2% TFA).

Условия обращенно-фазовой ВЭЖХ для аналитических методов для хиральных разделений

Метод хирального IC6: хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, 4,6×250 мм, 1,0 мл/мин, 50% MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты).

Хиральный метод IC7: хиральная ВЭЖХ (Diacel Chiralpak IC, 5 мкм, 4,6×250 мм, 1,0 мл/мин, 5-95% MeCN (0,1% муравьиной кислоты) в воде (0,1% муравьиной кислоты).

¹H ЯМР-спектроскопия

¹H ЯМР-спектры получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц или спектрометре Bruker Avance III HD при 500 МГц с использованием остаточного нейдетерированного растворителя в качестве стандарта и, если не указано иное, анализировали в DMSO-d₆.

Получение промежуточных продуктов

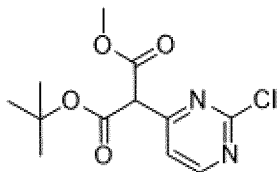
Известные синтетические промежуточные продукты получали из коммерческих источников или получали с помощью процедур, опубликованных в литературе. Дополнительные промежуточные соединения получали с помощью репрезентативных

способов синтеза, представленных в настоящем описании.

В синтезе соединений формулы (I) может быть использован любой из методов 1-10 (упоминаемых ниже) или A-N. Например, схема, которая показана с использованием соединения, в котором $X=N$, $Y=CR_2$ и $Z=CR_3$, также может быть использована в синтезе соединений, в которых X, Y и Z имеют значения, указанные в формуле изобретения.

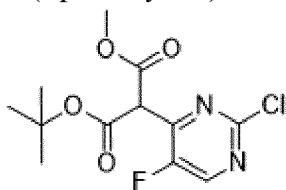
Получение промежуточных соединений биэфира

1-(*трет*-Бутил) 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)малонат **INTC1**

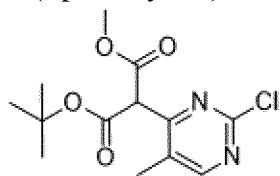


NaH (60 мас.% в минеральном масле, 5,10 г, 128 ммоль) добавляли порциями к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору *трет*-бутилметил малоната (20,5 мл, 121 ммоль) в THF (160 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при RT в течение 60 мин до прекращения выделения водорода. Затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин (10 г, 67,1 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционной смеси давали остыть, произошли разделению между NH_4Cl (нас. аq, 500 мл) и EtOAc (500 мл), затем две фазы разделяли, и органический слой пропускали через фазовый сепаратор. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г колонка, 0-30% EtOAc/изогексан) с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)малоната (13,1 г, 44,3 ммоль, 66% выход) в виде прозрачного бледно-желтого масла; Rt 2,09 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 230 ($M+H-tBu$)⁺ (ES^+) и 287 ($M+H$)⁺ (ES^+); ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,83 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

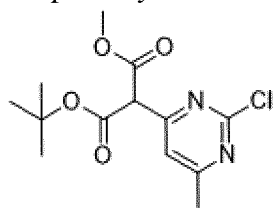
1-(*трет*-Бутил) 3-метил 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)малонат **INTC2**



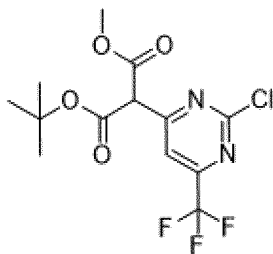
NaH (60 мас.% в минеральном масле, 0,575 г, 14,4 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору *трет*-бутилметил малоната (2,23 мл, 13,2 ммоль) в DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в атмосфере N_2 в течение 10 мин до прекращения выделения водорода. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (2,0 г, 12,0 ммоль). Полученную смесь медленно перемешивали при RT в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)малоната (1,96 г, 5,47 ммоль, 46% выход) в виде прозрачного бесцветного масла; Rt 1,42 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 305 ($M+H$)⁺ (ES^+); ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,08-8,90 (м, 1H), 5,47-5,38 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

1-(*трет*-Бутил) 3-метил 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)малонат **INTC3**

NaH (60 мас.% дисперсия в минеральном масле, 0,466 г, 11,7 ммоль) добавляли порциями к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору *трет*-бутилметил малоната (1,97 мл, 11,7 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 10 минут. Затем добавляли 2,4-дихлор-5-метилпиримидин (1,0 г, 6,13 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционной смеси давали остыть, произошли разделению между насыщенным NH_4Cl (aq, 10 мл) и EtOAc (10 мл), затем две фазы разделяли и органический слой пропускали через фазовый сепаратор. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-30% EtOAc/изогексан) с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)малоната (1,40 г, 4,41 ммоль, 72% выход) виде бесцветного масла; Rt 1,39 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 201 (M^+H^+) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,66 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,19 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 1,44 (с, 9H).

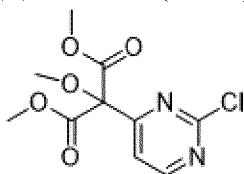
1-*трет*-Бутил 3-метил 2-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)малонат **INTC54**

Получали как описано для **INTC1**, используя коммерчески доступный 2,4-дихлор-6-метилпиримидин и *трет*-бутил метил малонат с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)малоната (61% выход) в виде прозрачного масла. Rt 1,39 (Щелочная ВЭЖХ); m/z 301 (^{35}Cl M^+H^+) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7,48 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

1-*трет*-Бутил 3-метил 2-(2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)малонат**INTC55**

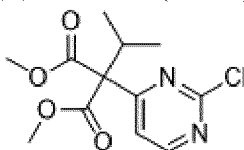
Получали как описано для **INTC1**, используя коммерчески доступный 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин и *трет*-бутилметил малонат, с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)малоната (67% выход) в виде прозрачного масла. Rt 1,34 (щелочная ВЭЖХ); m/z не наблюдали; ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,21 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Диметил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метоксималонат **INTC56**



Получали как описано для **INTC1**, используя 2,4-дихлорпиримидин и диметил 2-метоксималонат, с получением диметил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метоксималоната (79% выход) в виде прозрачного бесцветного масла. Rt 1,55 (кислая ВЭЖХ); m/z 275 (^{35}Cl $\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР не регистрировали. Материал использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной характеристики.

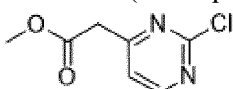
Диметил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилмалонат **INTC57**



Получали как описано для **INTC1**, используя 2,4-дихлорпиримидин и диметил 2-изопропилмалонат, с получением диметил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-изопропилмалоната (98% выход) в виде красной смолы. Rt 0,64 (кислая СВЭЖХ 2); m/z 286 (^{35}Cl $\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР не регистрировали. Материал использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной характеристики.

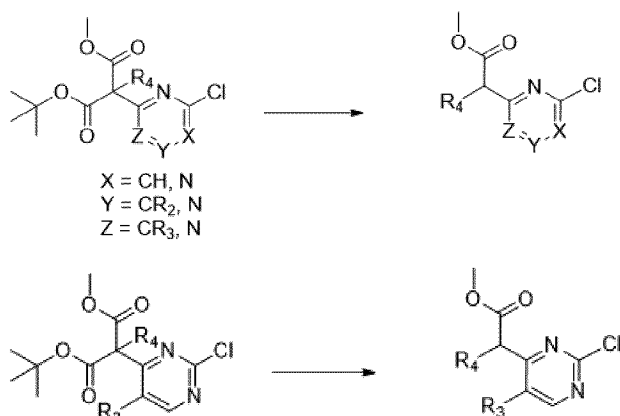
Декарбоксилирование хлор-пиримидинов

Метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетат **INTC4**



TFA (55,3 мл, 717 ммоль) добавляли по каплям к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)малоната **INTC1** (12,1 г, 42,2 ммоль) в DCM (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл), и подщелачивали NaHCO_3 (200 мл), органический слой отделяли и пропускали через фазовый сепаратор, растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата (7,12 г, 37,8 ммоль, 90% выход) в виде бледно-желтого масла. Rt 1,16 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 187 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).

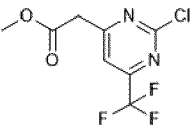
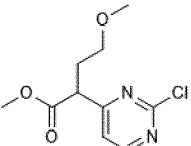
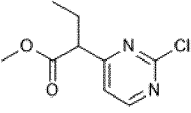
Метод А: Декарбоксилирование хлор-гетероциклов, таких как хлор-пиримидины



TFA (10 экв.) добавляли по каплям к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору производного малоната (1 экв.) в DCM (15 объемов). Реакционный сосуд перемешивали при RT в течение 18 часов и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

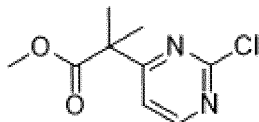
Таблица 1: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом А.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное.)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC5	метил 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)ацетат 	Метод А с использованием INTC2, [кислая ВЭЖХ], 205 (0,85).	с 8,91 (д, J=1,4 Гц, 1H), 4,04 (д, J=1,9 Гц, 2H), 3,68 (с, 3H).
INTC6	метил 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)ацетат 	Метод А с использованием INTC3, [кислая ВЭЖХ], 201 (0,82).	с 8,60 (с, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).
INTC5 8	метил 2-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)ацетат 	Метод А с использованием INTC54, [щелочная ВЭЖХ], по м/з (0,78).	с 7,45 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H).

INTC59	метил 2-(2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)ацетат 	Метод А с использованием INTC55, [щелочная ВЭЖХ], по м/з (1,22).	с 8,19 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,67 (с, 3H).
INTC60	метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноат 	Метод А с использованием INTC16, [кислая СВЭЖХ], M+Na ³⁵ Cl изотоп 267 (0,94).	с 8,76 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,98-3,94 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,37-3,20 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,31-2,21 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H).
INTC61	метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)бутаноат 	Метод А с использованием INTC15, [кислая ВЭЖХ], M+H ³⁵ Cl изотоп 215 (1,68).	с 8,76 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,87 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H).

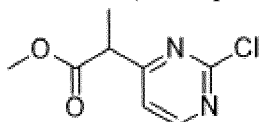
Алкилирование

Метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат **INTC7**



MeI (0,24 мл, 3,89 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата **INTC4** (0,29 г, 1,55 ммоль) и K₂CO₃ (0,644 г, 4,66 ммоль) в ацетоне (5 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, добавляли воду (40 мл) и экстрагировали DCM (2×40 мл). Органическую фазу сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноата (0,25 г, 1,11 ммоль, 71% выход) в виде прозрачной бледно-желтой жидкости; Rt 1,70 мин (кислая ВЭЖХ); м/з 215 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,78 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,53 (с, 6H).

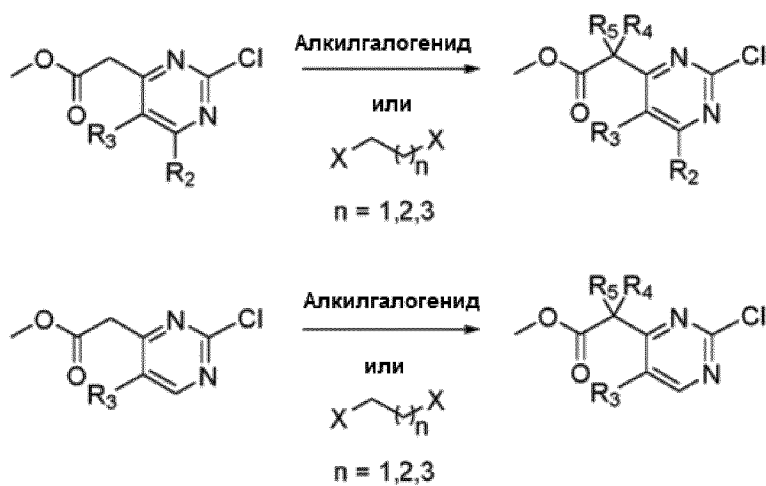
Метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропаноат **INTC8**



MeI (14,1 мл, 225 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии метил 2-(2-

хлорпиримидин-4-ил)ацетата **INTC4** (10,37 г, 45,0 ммоль) и K_2CO_3 (31,1 г, 225 ммоль) в ацетоне (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 40 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученную смесь разбавляли в EtOAc и фильтровали. Неорганическую фазу промывали EtOAc, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г колонка, 0-30% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропаноата (1,27 г, 5,00 ммоль, 11% выход) качестве побочного продукта; R_t 0,89 мин (кислая СВЭЖХ); m/z 201 ($M+H$)⁺ (ES^+). Данные ^1H -ЯМР не регистрировали.

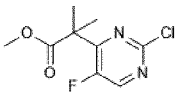
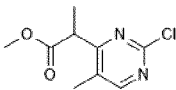
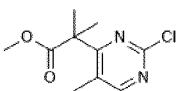
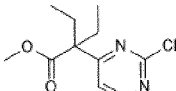
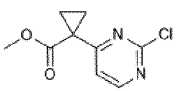
Метод В: Алкилирование

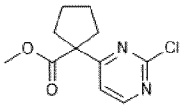
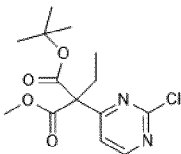
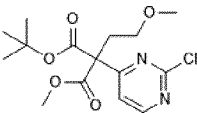
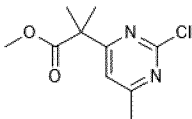
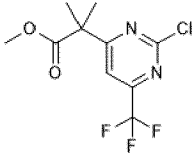


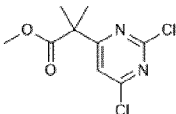
Основание (2,5-5 экв.) добавляли к охлаждаемой льдом перемешиваемой смеси метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата (1 экв.) в подходящем полярном апротонном растворителе, таком как DMF или ацетон (10 объемов). Через 20 мин добавляли алкилгалогенид (1-5 экв.). Реакционный сосуд перемешивали при 0°C в течение 30 мин затем при RT в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением NH_4Cl (aq) или 1M HCl (aq), перемешивали в течение 20 мин затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

Таблица 2: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом В.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], m/z ($M+H$) ⁺ , (R_t /мин)	^1H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)	Основан ие, RX, раствори тель
------	--	---	---	---

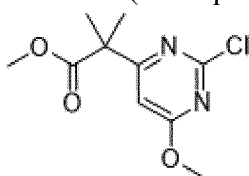
INTC9	метил 2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использованием INTC5, [кислая СВЭЖХ], 233 (1,31).	8,88 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 1,52 (с, 6H).	K ₂ CO ₃ , MeI, ацетон
INTC10	метил 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)пропаноат 	Метод В с использованием INTC6, [кислая СВЭЖХ], 215 (1,03).	8,60 (с, 1H), 4,25 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,29 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,40 (д, J=7,0 Гц, 3H).	K ₂ CO ₃ , MeI, ацетон
INTC11	метил 2-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использованием INTC6, [кислая СВЭЖХ], 228/231 (1,26).	8,57 (д, J=0,8 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,13 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,50 (с, 6H).	K ₂ CO ₃ , MeI, ацетон
INTC12	метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-этилбутаноат 	Метод В с использованием INTC4, [кислая СВЭЖХ], 243 (1,38).	8,83-8,67 (м, 1H), 7,65-7,52 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 4H), 0,73-0,59 (м, 6H).	NaOH, EtBr, DMF
INTC13	метил 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилат 	Метод В с использованием INTC4, [кислая СВЭЖХ], 213, (1,05).	8,78-8,62 (м, 1H), 7,94-7,81 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 1,70-1,56 (м, 4H).	NaOH, BrCH ₂ CH ₂ Br, DMF

INTC1 4	метил 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопентан-1-карбоксилат 	Метод В с использованием INTC4, [кислая СВЭЖХ], 241 (1,32).	8,79-8,66 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,41-2,25 (м, 2H), 2,21-2,06 (м, 2H), 1,81-1,57 (м, 4H).	NaOH, Br-(n-Bu)-Br, DMF
INTC1 5	1-(<i>трет</i> -бутил) 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-этилмалонат 	Метод В с использованием INTC1, [кислая СВЭЖХ], 315 (1,58).	8,83 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,80 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,29-2,14 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H).	NaOH, EtBr, DMF
INTC1 6	1-(<i>трет</i> -бутил) 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)малонат 	Метод В с использованием INTC1, [кислая СВЭЖХ], 345 (1,48).	8,83 (дд, J=5,2, 1,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).	NaOH, BrCH ₂ CH ₂ OMe, DMF
INTC6 2	метил 2-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использованием INTC58 ЖХ/МС данные отсутствуют	7,53 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).	K ₂ CO ₃ , MeI, ацетон
INTC6 3	метил 2-(2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использованием INTC59 ЖХ/МС данные отсутствуют	8,17 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 1,59 (с, 6H).	K ₂ CO ₃ , MeI, ацетон

INTC6 4	метил 2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использовани ем коммерчески доступный пиримидин [кислая СВЭЖХ], ³⁵ Cl изотоп 249 (1,39).	7,90 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,53 (с, 6H).	tBuOK, MeI, THF
------------------------------	---	--	--	--------------------

S_NAR в 2,6-дихлор пиримидинах

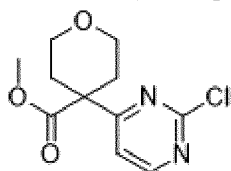
Метил 2-(2-хлор-6-метоксипиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат **INTC65**



К перемешиваемому раствору метил 2-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноата **INTC64** (0,77 г, 2,78 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляли 5,4 М метанолат натрия (MeOH) (0,6 мл, 3,24 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин затем при RT в течение дополнительных 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-хлор-6-метоксипиримидин-4-ил)-2-метилпропаноата (0,54 г, 1,72 ммоль, 62% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 1,35 мин (СВЭЖХ, кислая); *m/z* 245 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,99 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,48 (с, 6H).

Образование гетероцикла через алкилирование

Метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат **INTC52**

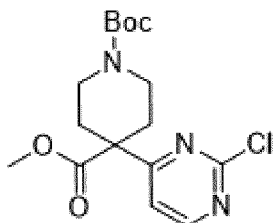


К раствору метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата **INTC4** (2,0 г, 10,7 ммоль) в DMF (10 мл, 10,7 ммоль) при 0°C добавляли NaOH (0,986 г, 24,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (1,8 мл, 12,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 23 часов. Реакционную смесь подкисляли, используя 1M HCl (aq, 53,6 мл, 53,6 ммоль), перед экстракцией DCM (70 мл). Фазы разделяли, используя картридж фазового сепаратора, и водную фазу дополнительно экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные

органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (1,83 г, 5,57 ммоль, 52% выход) в виде желтого масла. Rt 1,56 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 257 (^{35}Cl M+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,80 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,72-3,67 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 3,55-3,50 (м, 2H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,16-2,06 (м, 2H).

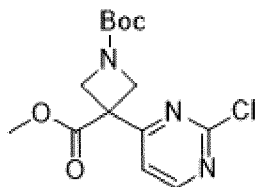
Образование гетероцикла через S_NAR энолата

1-*трет*-Бутил 4-метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата INTС66



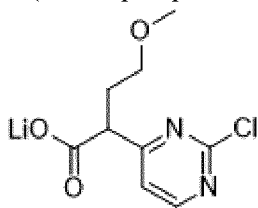
LiHMDS (1,61 мл, 1,61 ммоль) добавляли одной порцией к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил 4-метил пиперидин-1,4-дикарбоксилата (340 мг, 1,40 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (200 мг, 1,34 ммоль) в THF (10 мл). Реакционной смеси давали нагреться до RT при перемешивании в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением NaH_2PO_4 (aq, 1M, 3 мл). Продукт экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью гидрофобного фазового сепаратора и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением 1-*трет*-бутил 4-метил 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (315 мг, 0,66 ммоль, 49% выход) в виде бесцветного масла. Rt 2,29 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 255 (^{35}Cl M-Boc+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,79 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,69-3,59 (м, 5H), 3,13 (с, 2H), 2,26-2,22 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

1-*трет*-Бутил 3-метил 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)азетидин-1,3-дикарбоксилат INTС67



Получали как описано для INTС66, используя 1-*трет*-бутил 3-метил азетидин-1,3-дикарбоксилат и 2,4-дихлорпиримидин в толуоле, с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)азетидин-1,3-дикарбоксилата (7% выход) в виде бледно-желтого масла. Rt 2,12 мин (ВЭЖХ, щелочная); m/z 272 (^{35}Cl M-*t*Bu+H) $^+$ (ES $^+$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,83 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,34-4,28 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

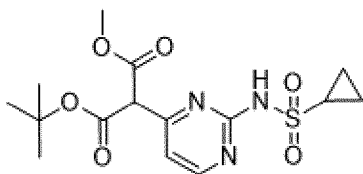
Гидролиз хлор-пиримидинов

2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноат лития **INTC68**

К раствору метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноата **INTC60** (479 мг, 1,96 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (2,5 мл) добавляли раствор LiOH (56 мг, 2,35 ммоль) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноата лития (441 мг, 1,49 ммоль, 76% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 1,34 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 231 (в виде свободной кислоты $^{35}\text{Cl} \text{ M}+\text{H}^+$ (ES^+)); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,64 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 2,82-2,75 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H).

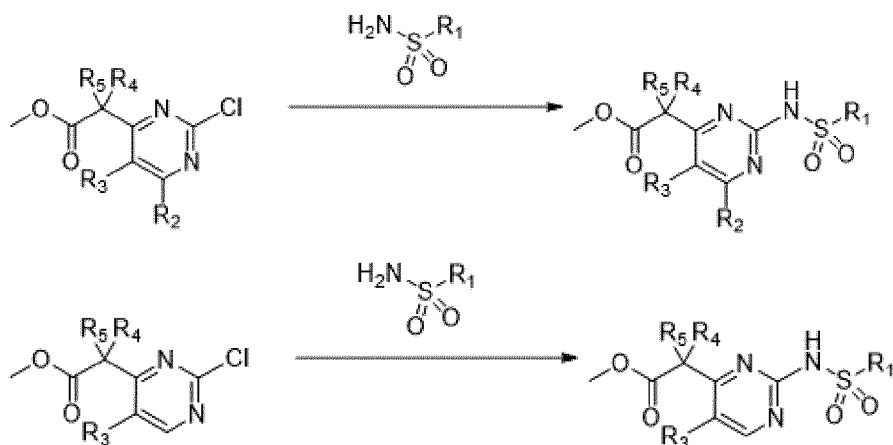
Реакция сочетания (сульфонамидирование)

1-(трет-Бутил) 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малонат **INTC17**



20 мл флакон заполняли циклопропансульфонамидом (0,254 г, 2,09 ммоль), Cs_2CO_3 (1,14 г, 3,49 ммоль), 1-трет-бутил 3-метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)малонатом **INTC1** (0,50 г, 1,74 ммоль) и диоксаном (2 мл). Смесь дегазировали (N_2 , 5 минут). В отдельном 20 мл флаконе перемешивали $[\text{Pd}(\text{аллил})\text{Cl}]_2$ (16 мг, 0,044 ммоль), tBuXPhos (74 мг, 0,174 ммоль) и диоксан (1 мл) в атмосфере N_2 в течение 5 мин и затем добавляли к первому флакону. Полученную реакционную смесь нагревали в атмосфере N_2 при 60°C в течение 2,5 часов. Смеси давали остыть до RT, разбавляли H_2O (2 мл) и затем осторожно подкисляли 1M HCl (aq, 5 мл) до pH 4. Остаток экстрагировали EtOAc (2×20 мл), органическую фазу фильтровали через фазовый сепаратор, и растворитель удаляли под вакуумом. Желтый осадок растирали с ТВМЕ (10 мл), фильтровали и промывали ТВМЕ (10 мл) с получением 1-трет-бутил 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малоната (0,394 г, 1,05 ммоль, 60% выход) в виде белого твердого вещества; Rt 1,87 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 372 ($\text{M}+\text{H}^+$ (ES^+)); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,57 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,75-2,65 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,18-0,83 (м, 4H). 8:2 смесь таутомеров.

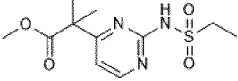
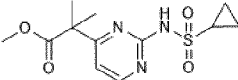
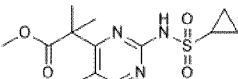
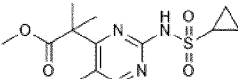
Метод С: Образование сульфонамидов из ароматических галогенидов

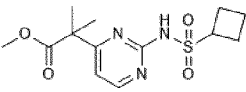
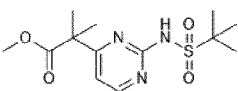
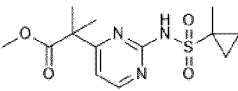
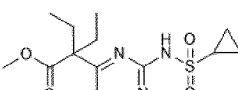


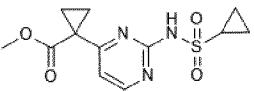
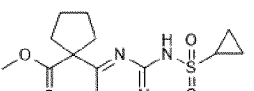
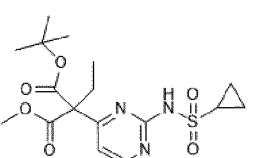
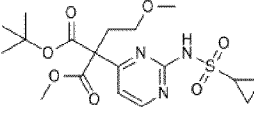
Промежуточное соединение 2-хлорпиримидин (1 экв.), сульфонамид (1,2 экв.) и основание (2 экв.) растворяли в диоксане (40 объемов). Смесь дегазировали (N₂, 5 минут), затем добавляли катализатор (5 мол.%). Полученную смесь нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, промывали EtOAc или DCM, и полученный фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии или растиранием в порошок, используя подходящий растворитель.

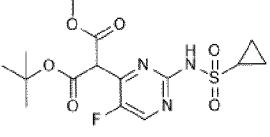
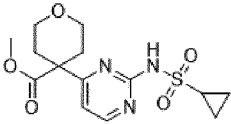
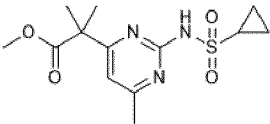
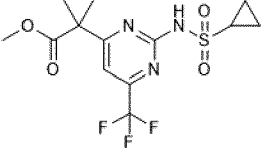
Таблица 3: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом C.

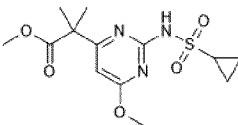
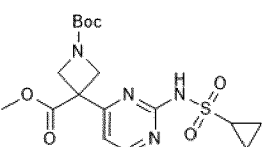
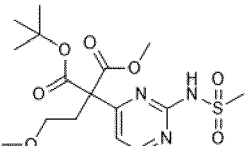
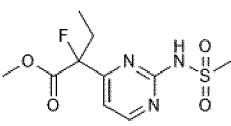
INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)	Катализатор, основание, растворитель
INTC1 8	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропаноат 	Метод C с использованием INTC8, [кислая СВЭЖХ], 286 (0,86).	сHe регистрировали	tBuXPhos Pd G3, K ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 9	метил 2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропаноат 	Метод C с использованием INTC7, [кислая ВЭЖХ], 274 (1,35).	с 11,30 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

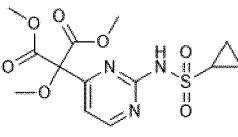
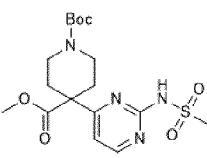
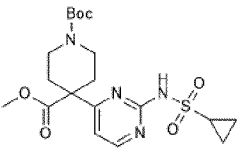
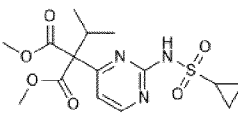
INTC20	метил 2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод C с использованием INTС7, [кислая СВЭЖХ], 288 (0,92).	11,20 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,53 (к, J=7,4 Гц, 2H), 1,49 (с, 6H), 1,21 (т, J=7,3 Гц, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC21	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод C с использованием INTС7, [кислая ВЭЖХ], 300 (1,55).	11,28 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,11 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,22-3,11 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,14-0,93 (м, 4H).	Pd 174, K ₂ CO ₃ , диоксан
INTC22	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод C с использованием INTС9, [кислая СВЭЖХ], 318 (1,12).	11,38 (с, 1H), 8,64 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,19 (тт, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 1,52 (с, 6H), 1,14-1,03 (м, 4H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC23	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	Метод C с использованием INTС11, [кислая СВЭЖХ], 313 (1,07).	11,07 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,50 (с, 6H), 1,13-1,00 (м, 4H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

INTC2 4	метил (циклобутансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-2- метилпропаноат 	2-(2-	Метод С с использованием INTC7, [кислая ВЭЖХ], 314 (1,74).	11,11 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,55 (р, J=8,4 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,45-2,31 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC2 5	метил диметилэтилсульфонамидо) пиримидин-4-ил)-2- метилпропаноат 	2-(2-(1,1-	Метод С с использованием INTC7, [кислая СВЭЖХ], 316 (1,09).	10,73 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,14 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,37 (с, 9H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC2 6	метил метилциклопропансульфонамид о) пиримидин-4-ил)пропаноат 	2-метил-2-(2-(1-	Метод С с использованием INTC7, [кислая ВЭЖХ], 314 (1,71).	11,04 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 1,55-1,45 (м, 8H), 1,43 (с, 3H), 0,89- 0,83 (м, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC2 7	метил (циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-2- этилбутаноат 	2-(2-	Метод С с использованием INTC12, [кислая СВЭЖХ], 328 (1,22).	11,24 (с, 1H), 8,66-8,43 (м, 1H), 7,17-7,01 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,23- 3,06 (м, 1H), 2,11- 1,84 (м, 4H), 1,15- 0,96 (м, 4H), 0,79- 0,57 (м, 6H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

INTC2 8	метил 1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилат 	Метод C с использованием INTС13, [кислая СВЭЖХ], 298 (0,93).	11,19 (с, 1H), 8,57-8,43 (м, 1H), 7,52-7,32 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,20-3,08 (м, 1H), 1,68-1,52 (м, 4H), 0,98 (м, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC2 9	метил 1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)циклопентан-1-карбоксилат 	Метод C с использованием INTС14, [кислая СВЭЖХ], 326 (1,17).	11,23 (с, 1H), 8,59-8,45 (м, 1H), 7,17-7,05 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 2H), 1,73-1,59 (м, 4H), 0,96 (м, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC3 0	1-(<i>трет</i> -бутил) 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-этилмалонат 	Метод C с использованием INTС15, [кислая СВЭЖХ], 400 (1,40).	11,30 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,30-2,10 (м, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,18-0,97 (м, 4H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC3 1	1-(<i>трет</i> -бутил) 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)малонат 	Метод C с использованием INTС16, [кислая СВЭЖХ], 430 (1,31).	11,31 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,32-3,24 (м, 2H), 3,20-3,14 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,49-2,32 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,15-0,98 (м, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

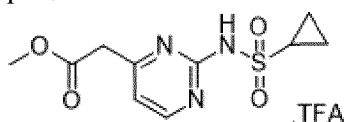
INTC3 2	1-(<i>трет</i> -бутил) 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)малонат		Метод С с использованием INTС2, [кислая СВЭЖХ], 390 (1,27).	11,47 (с, 1H), 8,81-8,72 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,20-3,12 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,17-0,99 (м, 4H).	Pd 174, K ₂ CO ₃ , диоксан
INTC5 3	метил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат		Метод С с использованием INTС52 [СВЭЖХ, кислая], 342 (0,88).	11,30 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 2H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,91-0,87 (м, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC6 9	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат		Метод С с использованием INTС62, [кислая СВЭЖХ], 314 (1,06).	11,09 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,15-1,07 (м, 2H), 1,07-0,96 (м, 2H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC7 0	метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат		Метод С с использованием INTС63, [кислая СВЭЖХ], 368 (1,37).	11,87 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,15-3,05 (м, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,20-1,04 (м, 4H).	[Pd(аллил)Cl] ₂ , tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

INTC7 1	метил (циклопропансульфонамидо)-6-метоксипиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат 	2-(2-	Метод С с	использованием INTC65, [кислая ВЭЖХ], 330 (1,86).	11,11 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 1H), 1,46 (с, 6H), 1,17-0,90 (м, 4H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC7 2	1-трет-бутил (циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)азетидин-1,3-дикарбоксилат 	3-метил 3-(2-	Метод С с	использованием INTC67, [кислая СВЭЖХ], 313 (М-Вос+H) ⁺ (1,22).	11,40 (с, 1H), 8,64 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,38-4,34 (м, 2H), 4,32-4,26 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,20-3,11 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,16-1,05 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 2H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC7 3	1-трет-бутил метоксиэтил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)малонат 	3-метил 2-(2-	Метод С с	использованием INTC16, [кислая ВЭЖХ], 404 (1,91).	11,38 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,35-3,31 (м, 4H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC7 4	метил (метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат 	2-фтор-2-(2-	Метод С с	использованием INTC85, [кислая ВЭЖХ], 292 (1,52).	11,56 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 2,43-2,17 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,3 Гц, 3H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан

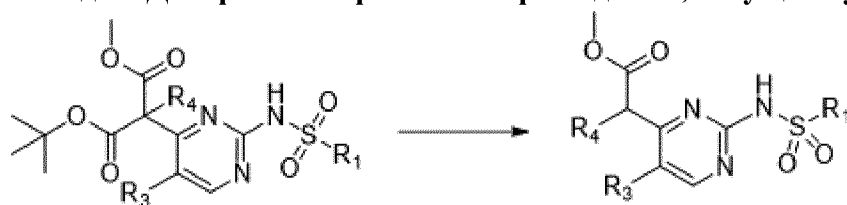
INTC7 5	диметил (циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-2- метоксималонат	2-(2-	Метод С с	11,48 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 6H), 3,49 (с, 3H), 3,23-3,10 (м, 1H), 1,16-1,01 (м, 4H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
					
INTC7 6	1-трет-бутил (метилсульфонамидо) пиримидин-4-ил)пиперидин- 1,4-дикарбоксилат	4-метил 4-(2-	Метод С с	11,36 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 7H), 3,35 (с, 3H), 2,25-2,19 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
					
INTC7 7	1-трет-бутил (циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)пиперидин- 1,4-дикарбоксилат	4-метил 4-(2-	Метод С с	11,30 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,74-3,67 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,53-2,48 (м, 2H), 2,26-2,19 (м, 3H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 2H).	Pd-174 Cs ₂ CO ₃ , диоксан
					
INTC7 8	диметил (циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-2- изопропилмалонат	2-(2-	Метод С с	¹ H ЯМР не регистрировали.	[Pd(аллил)Cl] ₂ tBuXPhos, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
					

Декарбоксилирование

Метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетат 2,2,2-

трифторацетат **INTC33**

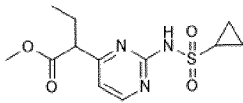
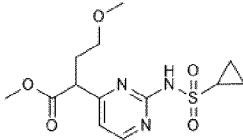
TFA (1 мл, 13,0 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому, охлаждаемому льдом раствору 1-*tert*-бутил 3-метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малоната **INTC17** (0,27 г, 0,73 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционный сосуд перемешивали при RT в течение 2 часов, и реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетат 2,2,2-трифторацетата (0,29 г, 0,68 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества; Rt 0,79 мин (ВЭЖХ, щелочная); m/z 272 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 11,39-10,93 (м, 2H), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=7,6, 5,1 Гц, 1H), 5,95-5,87 (м, 1H), 4,92 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,29-3,10 (м, 1H), 2,72-2,60 (м, 1H), 1,17-0,85 (м, 8H), 1:1 смесь таутомеров.

Метод D: Декарбоксилирование пиримидинов, несущих сульфонамиды

TFA (10 экв.) добавляли по каплям к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору производного малоната (1 экв.) в DCM (15 объемов). Реакционный сосуд перемешивали при RT в течение 18 часов и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

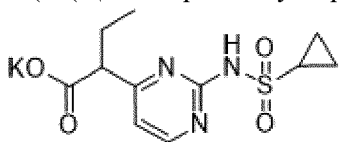
Таблица 4: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом D.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], m/z ($M+H$) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO- d_6 , если не указано иное)
INTC34	метил (циклопропансульфонамидо)-5- фторпиримидин-4-ил)ацетат 	2-(2-Метод D с использованием INTC32, [кислая ВЭЖХ], 290 (0,83).	11,37 (с, 1H), 8,76-8,63 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,26-3,12 (м, 1H), 1,16-0,98 (м, 4H).

INTC35	метил (циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат 	2-(2-	Метод D с использованием INTC30, [кислая СВЭЖХ], 300	11,26 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,74 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,26-3,15 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 1H), 1,19-0,96 (м, 4H), 0,85 (т, J=7,4 Гц, 3H).
INTC36	метил (циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноат 	2-(2-	Метод D с использованием INTC31, [щелочная ВЭЖХ], 330	11,27 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,91 (т, J=7,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,33-3,20 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,28-2,18 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,16-0,99 (м, 4H).

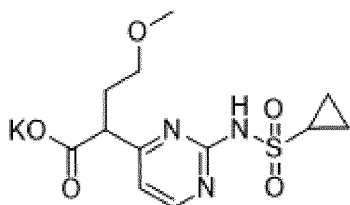
Гидролиз

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат калия **INTC37**



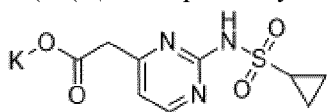
Раствор метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата **INTC35** (2,4 г, 7,22 ммоль) в THF (80 мл) обрабатывали TMSOK (2,26 г, 15,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 18 часов. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата калия (3 г, 6,49 ммоль, 90% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; Rt 0,19 мин (щелочная ВЭЖХ); м/з 286 (M+H)⁺ (ES⁺), ионы в виде свободной кислоты; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,01 (тт, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 2,88 (дд, J=8,0, 6,9 Гц, 1H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H), 0,84-0,74 (м, 5H), 0,65-0,55 (м, 2H), NH протон не наблюдали.

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноат калия **INTC38**



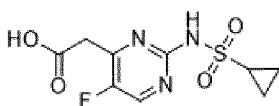
Раствор метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноата **INTC36** (0,23 г, 0,69 ммоль) в THF (5 мл) обрабатывали TMSOK (0,22 г, 1,54 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 18 часов. Полученную суспензию гасили добавлением MeOH (2 мл) затем концентрировали под вакуумом с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-метоксибутаноата калия (0,33 г, 0,65 ммоль, 94% выход) в виде бледно-красного твердого вещества; Rt 0,14 мин (щелочная ВЭЖХ); м/з 316 (M+H)⁺ (ES⁺), ионы в виде свободной кислоты; ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (дд, J=5,0, 2,9 Гц, 1H, минорн.), 7,97 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 6,59 (д, J=5,1 Гц, 1H, минорн.), 6,33 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 3,28-3,13 (м, 7H), 3,12-2,96 (м, 1H), 2,22-1,99 (м, 1H), 1,83-1,77 (м, 1H), 0,84-0,75 (м, 2H), 0,63-0,57 (м, 2H). Смесь таутомеров.

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетат калия **INTC39**



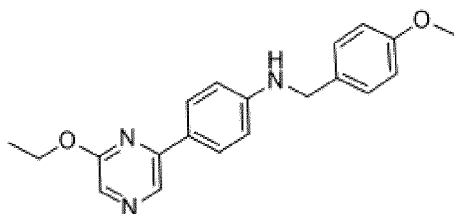
Раствор метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетата (600 мг, 2,212 ммоль) **INTC33** в THF (12 мл) обрабатывали TMSOK (624 мг, 4,87 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 18 часов. Полученную суспензию концентрировали под вакуумом с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетата калия (1,069 г, 2,208 ммоль, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Rt 0,14 мин (кислая СВЭЖХ); м/з 258 (M+H)⁺ (ES⁺), ионы в виде свободной кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7,97 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,33 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 0,82-0,76 (м, 2H), 0,66-0,57 (м, 2H). CH₂ и NH сигналы не наблюдали.

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)уксусная кислота **INTC40**



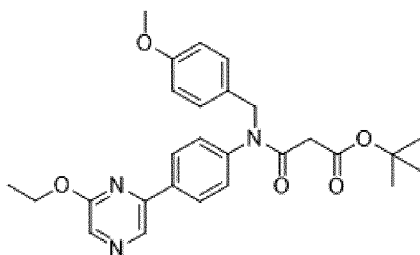
LiOH (0,105 г, 4,37 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)ацетата (0,49 г, 1,457 ммоль) **INTC34** в MeOH (5 мл) и воде (2 мл) и перемешивали при RT в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии C18 (40 г колонка, 0-50% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)уксусной кислоты (0,44 г, 0,991 ммоль, 68% выход) в виде желтого твердого вещества. Rt 0,65 мин (кислая СВЭЖХ); м/з 276 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 2,97-2,85 (м, 1H), 2,22-2,15 (м, 2H), 0,86-0,69 (м, 2H), 0,69-0,52 (м, 2H), CO₂H не наблюдали.

4-(6-Этоксипиразин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)анилин **INTC41**



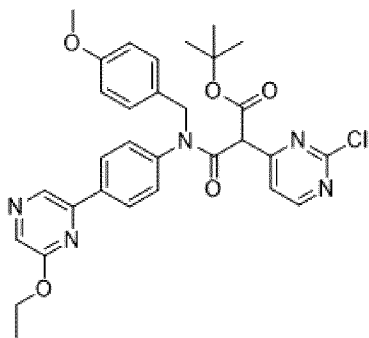
Триацетоксиборгидрид натрия (0,148 г, 0,697 ммоль) добавляли к раствору 4-(6-этоксипиразин-2-ил)анилина **INTD18** (0,1 г, 0,465 ммоль) и 4-метоксибензальдегида (0,085 мл, 0,697 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный NaHCO_3 (aq) (20 мл), водную фазу экстрагировали DCM (3×20 мл), и объединенные органические слои концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением 4-(6-этоксипиразин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)анилина (0,174 г, 0,467 ммоль, количественный выход) в виде белого твердого вещества. Rt 1,68 мин (СВЭЖХ, щелочная); m/z 336 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+). ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,93-6,86 (м, 2H), 6,71 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,70-6,65 (м, 2H), 4,43 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,27 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

трет-Бутил 3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноат **INTC42**



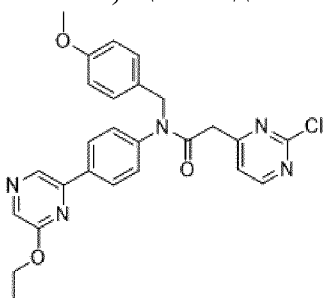
НАТУ (0,289 г, 0,760 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(6-этоксипиразин-2-ил)-N-(4-метоксибензил)анилина **INTC41** (0,17 г, 0,507 ммоль), 3-(трет-бутокс)-3-оксапропановой кислоты (0,1 мл, 0,649 ммоль) и TEA (0,21 мл, 1,507 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *трет*-бутил 3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноат (0,2 г, 0,377 ммоль, 74% выход) в виде прозрачной бесцветной смолы. Rt 1,74 мин (СВЭЖХ, щелочная); m/z 478 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,88-6,82 (м, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,47 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,20 (с, 2H), 1,39 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,35 (с, 9H).

трет-Бутил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноат **INTC43**



NaH (60% дисперсия в минеральном масле) (0,034 г, 0,838 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *tert*-бутил 3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксoproпаноата **INTC42** (0,2 г, 0,419 ммоль) в THF (4 мл, 0,419 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 10 мин, затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин (0,087 г, 0,586 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора (20 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (3×50 мл), сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *tert*-бутил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксoproпаноата (0,13 г, 0,189 ммоль, 45% выход) в виде прозрачной, бесцветной смолы. Rt 1,86 мин (СВЭЖХ, щелочная); m/z 591 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,77 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,15-8,12 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 4H), 6,90-6,85 (м, 2H), 5,02 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,74 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H).

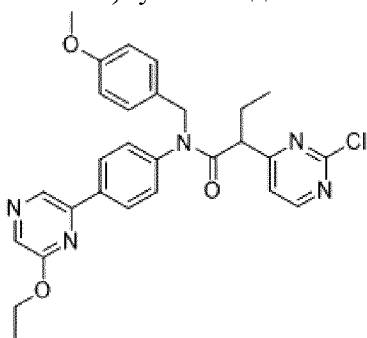
2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)ацетамид **INTC44**



TFA (0,234 мл, 3,03 ммоль) добавляли по каплям к охлаждаемому льдом, перемешиваемому раствору *tert*-бутил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксoproпаноата **INTC43** (0,13 г, 0,189 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционный сосуд перемешивали при 25°C в течение 7 часов, и затем реакционную смесь осторожно подщелачивали NaHCO₃ (20 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (2×20 мл), сушили (фазовый сепаратор), и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(2-хлорпиримидин-4-

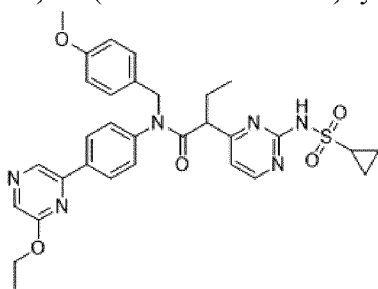
ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)ацетамида (0,05 г, 0,092 ммоль, 49% выход) в виде прозрачной бесцветной смолы. Rt 1,62 мин (СВЭЖХ, кислая); м/з 490 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14-8,10 (м, 2H), 7,45 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,89-6,82 (м, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,46 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).

2-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутанамид **INTC45**



Иодэтан (0,410 мл, 5,10 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)ацетамида **INTC44** (0,5 г, 1,021 ммоль) и карбоната калия (0,705 г, 5,10 ммоль) в ацетоне (5 мл). Реакционный сосуд нагревали до 60°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали DCM (3×40 мл). Органические слои объединяли, сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутанамида (0,31 г, 0,539 ммоль, 53% выход) в виде прозрачной бледно-желтой смолы. Rt 2,73 мин (ВЭЖХ, кислая); м/з 519 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,17-7,08 (м, 4H), 6,88-6,81 (м, 2H), 4,92 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,82 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 4H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H).

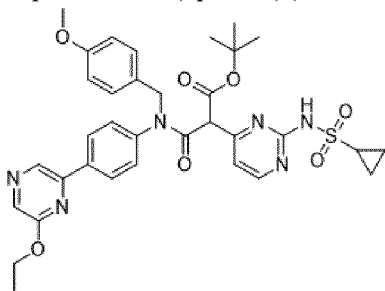
2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутанамид **INTC46**



20 мл флакон заполняли циклопропансульфонамидом (0,078 г, 0,646 ммоль), Cs₂CO₃

(0,351 г, 1,08 ммоль), 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутанамидом **INTC45** (0,31 г, 0,539 ммоль) и диоксаном (10 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Добавляли Pd-174 (0,012 г, 0,016 ммоль), затем смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа и далее при 100°C в течение 7 часов. После этого добавляли циклопропансульфонамид (0,078 г, 0,646 ммоль) и Pd-174 (0,012 г, 0,016 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение дополнительных 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (aq, 40 мл), экстрагировали DCM (3×40 мл), сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г картридж, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутаноида (0,18 г, 0,269 ммоль, 50% выход) в виде густой желтой смолы. Rt 1,65 мин (СВЭЖХ, кислая); 603,6 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,22 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,49-8,42 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,87-6,81 (м, 2H), 4,99 (д, J=14,6 Гц, 1H), 4,76 (д, J=14,7 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,65 (т, J=7,3 Гц, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,12-1,06 (м, 2H), 0,93-0,87 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,3 Гц, 3H).

трет-Бутил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноат **INTC47**

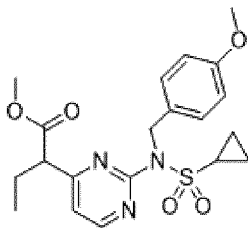


20 мл флакон заполняли циклопропансульфонамидом (0,074 г, 0,610 ммоль), Cs₂CO₃ (0,331 г, 1,017 ммоль), *трет*-бутил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноатом **INTC43** (0,3 г, 0,508 ммоль) и диоксаном (10 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. В отдельный 20 мл флакон добавляли [Pd(аллил)Cl]₂ (4,68 мг, 0,013 ммоль), tBuXPhos (0,022 г, 0,051 ммоль) и диоксан (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 5 мин затем добавляли к первой смеси. Полученную смесь нагревали в атмосфере N₂ при 60°C в течение 4 часов. Далее добавляли циклопропансульфонамид (0,074 г, 0,610 ммоль) и затем Pd-174 (11,00 мг, 0,015 ммоль). После этого смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl (aq, 40 мл), экстрагировали DCM (3×20 мл), сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *трет*-бутил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксопропаноата (0,1 г, 0,130 ммоль, 26% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 2,51 мин (ВЭЖХ, щелочная); m/z 675

(M+H)⁺ (ES⁺).

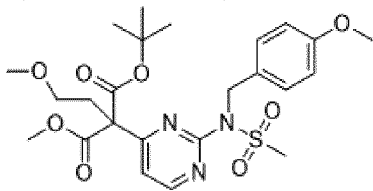
РМВ защита

Метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат **INTC48**



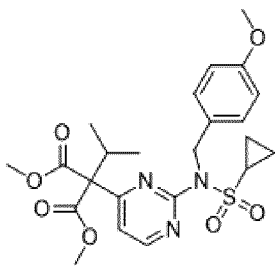
1-(Бромметил)-4-метоксибензол (0,470 мл, 3,34 ммоль) добавляли к перемешиваемой гетерогенной смеси метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата (1 г, 3,34 ммоль) **INTC35** и K₂CO₃ (0,46 г, 3,34 ммоль) в DMF (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов и затем заливали водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органический экстракт промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил) циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата (844 мг, 1,95 ммоль, 58% выход) виде бесцветного масла. Rt 2,43 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 420 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,17-5,02 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,64-3,55 (м, 4H), 2,05-1,93 (м, 2H), 1,89-1,76 (м, 1H), 1,10-0,96 (м, 4H), 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H).

1-*трет*-Бутил 3-метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)малонат **INTC79**



Получали как описано для **INTC48**, используя 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-метоксиэтил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)малонат **INTC73** и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол, с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)малоната (65% выход) в виде бесцветного масла. Rt 2,55 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 524 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,72 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,92-6,82 (м, 2H), 5,17-5,10 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,44 (с, 3H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,48-2,29 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

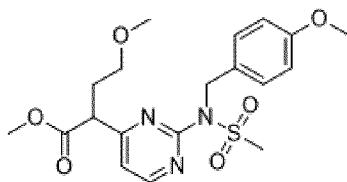
Диметил 2-изопропил-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малонат **INTC80**



Получали как описано для **INTC48**, используя диметил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-изопропилмалонат **INTC78** и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол, с получением диметил 2-изопропил-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малоната (28% выход) в виде бесцветного масла. Rt 0,72 мин (СВЭЖХ, кислая 2); *m/z* 492 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺); ¹H ЯМР не регистрировали.

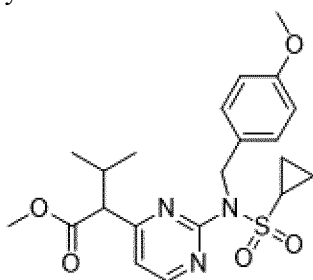
Декарбоксилирование PMB-защищенных сульфонамидов

Метил 4-метокси-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат **INTC81**



HCl (4М в диоксане) (0,44 мл, 14,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)малоната **INTC79** (8,0 г, 14,5 ммоль) в DCM (100 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением метил 4-метокси-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата (2,47 г, 5,54 ммоль, 38% выход) в виде бесцветного масла. Rt 2,13 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 424 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,19 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 2H), 5,20-5,07 (м, 2H), 3,97 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,50 (с, 3H), 3,37-3,26 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,29-2,19 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H).

Метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноат **INTC82**

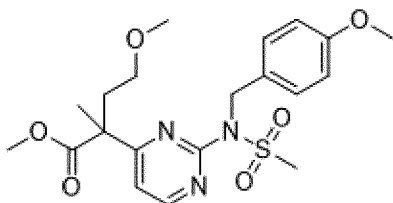


К раствору диметил 2-изопропил-2-(2-(*N*-(4-

метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)малоната **INTC80** (2,79 г, 5,68 ммоль) в воде (0,11 мл, 6,11 ммоль) в DMSO (7 мл) добавляли хлорид лития (0,29 г, 6,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до RT и разбавляли EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, и органические фазы дополнительно промывали водой (100 мл), водой/солевым раствором (1:1, 50 мл) и нас. солевым раствором (50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали на силикагеле (10 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г картридж, 0-30% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноата (2,00 г, 3,69 ммоль, 65% выход) в виде бесцветной смолы. Rt 0,70 мин (СВЭЖХ, кислая 2); *m/z* 434 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР не регистрировали.

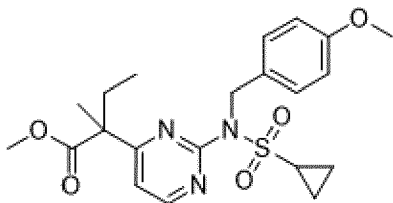
Алкилирование PMB-защищенных сульфонамидов

Метил 4-метокси-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутаноат **INTC83**



Получали **Методом В**, используя метил 4-метокси-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат **INTC81** с NaH и MeI в DMF, с получением метил 4-метокси-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутаноата (89% выход) в виде бесцветного масла. Rt 2,20 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 438 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 3H), 6,91-6,81 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 2H), 1,48 (с, 3H).

Метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутаноат **INTC84**

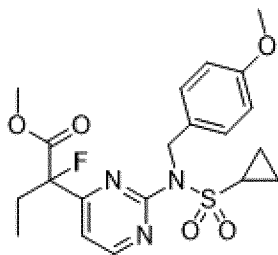


Получали **Методом В**, используя метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат **INTC48** с K₂CO₃ и MeI в DMF, с получением метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутаноата (39% выход) в виде бесцветной смолы. Rt 2,57 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 434 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,66 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 3H), 6,90-6,82 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,05-1,88 (м, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,04-0,97 (м, 4H), 0,76 (т,

$J=7,4$ Гц, 3H). (^1H перекрытый DMSO).

Фторирование

Метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат **INTC49**



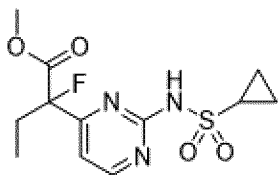
К раствору метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата **INTC48** (400 мг, 0,95 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C добавляли LHMDs (1,19 мл, 1,19 ммоль, 1 М в THF) по каплям в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 1 часа. Раствор снова охлаждали до -78°C и добавляли по каплям раствор *N*-фтор-*N*-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (376 мг, 1,19 ммоль) в THF (3 мл) в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 1 часа. Раствор разбавляли нас. NaHCO_3 (aq, 100 мл) и EtOAc (100 мл), и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата (390 мг, 0,865 ммоль, 91% выход) в виде прозрачного масла. Rt 2,48 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 438 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=5,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 5,17-5,03 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,65-3,57 (м, 1H), 2,40-2,14 (м, 2H), 1,11-0,97 (м, 4H), 0,84 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Энантимерно обогащенный **INTC49** получали следующим способом:

К раствору метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата **INTC48** (0,066 г, 0,157 ммоль) в THF (2,5 мл) при -40°C добавляли LHMDs (0,189 мл, 0,189 ммоль) по каплям в течение 5 минут. Полученную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 1 часа. Второй раствор готовили из (-)-цинхонидина (0,069 г, 0,236 ммоль) и Selectfluor (0,072 г, 0,205 ммоль) в MeCN (2,5 мл), который перемешивали при RT в течение 30 минут. Затем раствор фторирующего агента охлаждали до -40°C , и добавляли по каплям раствор депротонированного сложного эфира в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 часа и нагревали до RT пока не остыла водяная баня в течение 2 часов. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли нас. NaHCO_3 (aq, 10 мл) и EtOAc (20 мл). Фазы разделяли, и органические фазы промывали дополнительным нас. NaHCO_3 (aq, 10 мл), затем 1 М HCl (aq, 10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата (0,024 г, 0,052 ммоль, 33% выход) в виде бесцветного масла. Rt 0,70 мин (UPLC 2, acidic); m/z 438 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 5,17-5,03 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,69 (с, 3H) 3,65-3,57 (м, 1H), 2,40-2,14 (м, 2H), 1,11-0,97 (м, 4H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-фторбутаноат
INTC177

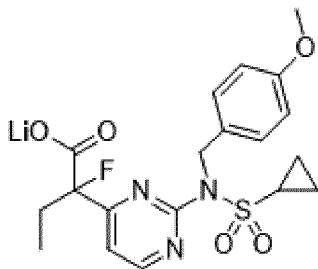


К раствору метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата **INTC49** (24 мг, 0,055 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный коричневый остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-фторбутаноата (18 мг, 0,053 ммоль, 97% выход) в виде бесцветного масла. Rt 0,55 мин (UPLC 2, acidic); m/z 318 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,73 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,45-2,18 (м, 2H), 1,22-1,01 (м, 4H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Продукт в виде смеси энантиомеров анализировали хиральной ВЭЖХ, метод IC7; Rt=29,08 мин (10%) и 29,75 мин (90%).

Образование соли лития

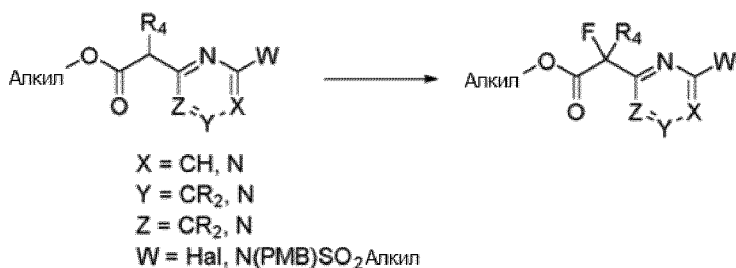
2-Фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноат лития **INTC50**



К раствору метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата **INTC49** (1,45 г, 3,31 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (7,5 мл) добавляли раствор LiOH (0,091 г, 3,81 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученное желтое масло экстрагировали MeCN (10 мл) и концентрировали под вакуумом с получением 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-

метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата лития (1,46 г, 3,30 ммоль, количественный выход) в виде бледно-желтой пены, который использовали без дополнительной очистки. Rt 0,95 мин (СВЭЖХ, щелочная); м/з 424 (ионизирован в виде COOH, M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57-8,52 (м, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 1H), 6,90-6,83 (м, 2H), 5,19-5,04 (м, 2H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 1H), 1,06-0,97 (м, 1H), 0,93-0,80 (м, 2H), 0,80-0,73 (м, 3H).

Метод Н: Бензиловое фторирование гетероароматических эфиров

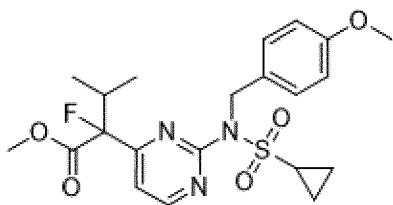


Раствор гетероароматического эфира (1 экв.) в THF (10 объемов) охлаждали до -78°C, к которому добавляли LiHMDS (1,25 экв. 1M в THF). Затем реакционную смесь нагревали до RT в течение 1 часа. Раствор охлаждали до -78°C, и затем по каплям добавляли NSF1 (1,25 экв.) в виде раствора (в THF) или твердого вещества, затем нагревали до RT в течение 2 часов. Раствор разбавляли нас. NaHCO₃ (aq), и продукт экстрагировали EtOAc. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

Таблица 5: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом Н.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC85	метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-фторбутаноат 	Метод Н с использованием INTC61, [ВЭЖХ, щелочная], 233 ³⁵ Cl изотоп (1,85).	8,92 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,45-2,18 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H).

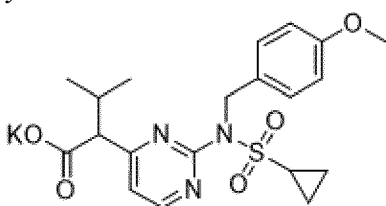
Метил 2-фтор-2-(2-(N-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноат INTC86



К раствору метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноата **INTC82** (1,50 г, 3,46 ммоль) в безводном THF (30 мл) при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (1 М в THF) (4,15 мл, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин затем нагревали до RT в течение 1 часа перед повторным охлаждением до -78°C . Затем в течение 5 минут к реакционной смеси по каплям добавляли раствор Selectfluor (1,90 г, 5,10 ммоль) в MeCN (30 мл). Реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 1 часа перед добавлением нас. NaHCO_3 (aq, 5 мл). Затем реакционную смесь неполностью концентрировали под вакуумом (до приблизительно 10 мл), после чего добавляли EtOAc (100 мл) и нас. NaHCO_3 (aq, 100 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали нас. соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали на силикагеле (15 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г картридж, 0-60% EtOAc/изогексан) с получением метил 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропан-сульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноата (680 мг, 1,48 ммоль, 43% выход) в виде желтой смолы. Rt 0,72 мин (СВЭЖХ, кислая 2); m/z 452 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,79 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=5,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 6,91-6,84 (м, 2H), 5,19-5,07 (м, 2H), 3,74-3,66 (м, 7H), 2,93-2,77 (м, 1H), 1,17-1,05 (м, 2H), 1,06-0,97 (м, 5H), 0,67 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Образование солей калия

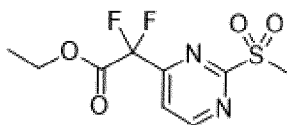
2-(2-(*N*-(4-Метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноат калия **INTC87**



Получали как описано для **INTC37**, используя метил 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноат **INTC82** и триметилсиланолат калия, с получением 2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутаноата калия (99% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Rt 1,59 мин (ВЭЖХ, щелочная); m/z 420 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР не регистрировали.

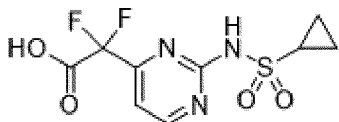
Дифтор-производное через тиозфир

Этил 2,2-дифтор-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетат **INTC100**



Суспензию этил 2,2-дифтор-2-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)ацетата (240 мг, 0,97 ммоль) в MeOH (8 мл) и воде (5 мл) обрабатывали оксоном (1,19 г, 1,93 ммоль) и интенсивно перемешивали в течение 3 часов. Добавляли DCM (10 мл), и фазы разделяли с помощью фазового сепаратора, дополнительно экстрагируя DCM (2×5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали на силикагеле (1 г), и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением этил 2,2-дифтор-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата (80 мг, 0,28 ммоль, 29% выход) в виде бесцветной смолы, которую поставили отстаиваться. Rt 0,52 (Кислая СВЭЖХ); m/z 281 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,42 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H).

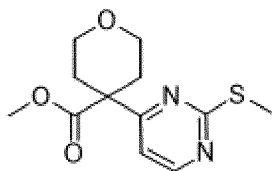
2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2,2-дифторуксусная кислота **INTC101**



Раствор циклопропансульфонамида (40 мг, 0,33 ммоль) и этил 2,2-дифтор-2-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)ацетата **INTC100** (80 мг, 0,29 ммоль) в DMF (1 мл) обрабатывали NaH (60 мас.% в минеральном масле) (14 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали при RT в течение 5 мин перед нагреванием до 60°C в течение 6 часов. Добавляли 1M HCl (10 мл), и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (4×10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на силикагеле (500 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г колонка, 0-5% MeOH/DCM) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2,2-дифторуксусной кислоты (80 мг, 0,136 ммоль, 48% выход) в виде коричневого твердого вещества. Rt 0,49 (кислая СВЭЖХ); m/z 294 (M+H)⁺ (ES⁺); данные ЯМР не собирали.

Тетрагидропиран-производное через тиоэфир

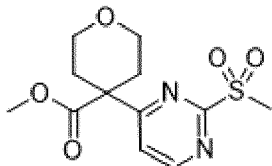
Метил 4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат **INTC178**



К раствору 4-хлор-2-(метилтио)пиримидина (0,55 г, 3,42 ммоль) и метил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (494 мг, 3,42 ммоль) в THF (5 мл) при 30°C добавляли по каплям LHMDs (1 M в THF) (4,11 мл, 4,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 мин затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили (MgSO₄),

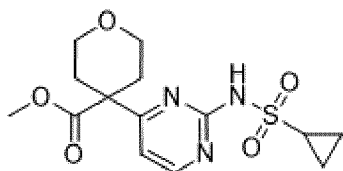
фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом с получением метил 4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилата (915 мг, 3,24 ммоль, 95% выход) в виде бледно-желтого масла. Rt 1,74 мин (Кислая ВЭЖХ); m/z 269 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,27 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,27-2,20 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H).

Метил 4-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилат **INTC179**



*m*CPBA (1,60 г, 7,13 ммоль) добавляли порциями в перемешиваемый раствор метил 4-(2-(метилтио)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилата **INTC178** (915 мг, 3,24 ммоль) в DCM (50 мл), и полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в нас. NaHCO₃ (aq, 200 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Органический экстракт промывали последовательно нас. NaHCO₃ (aq, 100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом с получением метил 4-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилата (1,10 г, 3,30 ммоль, количественный выход) в виде густой смолы. Rt 1,20 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 301 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,60-3,49 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 2H), 2,23 -2,13 (м, 2H).

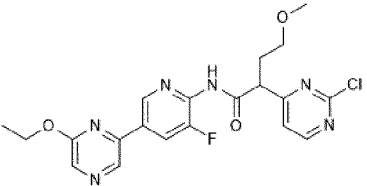
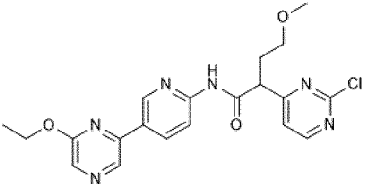
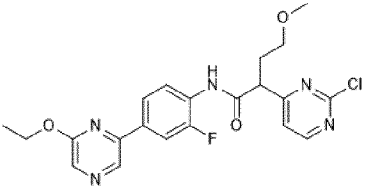
Метил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилат **INTC53**

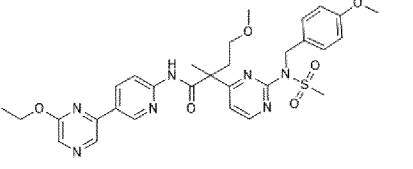
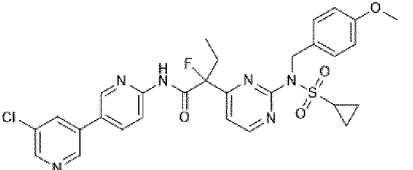
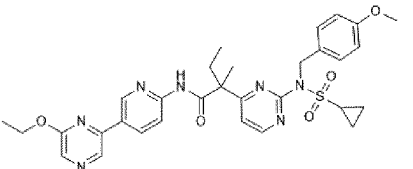


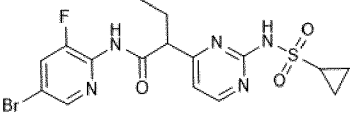
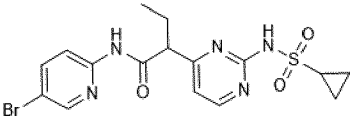
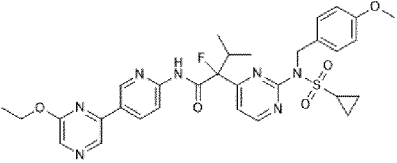
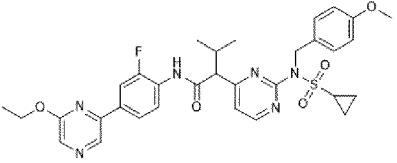
К раствору метил 4-(2-(метилсульфонил)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилата **INTC179** (1,0 г, 3,33 ммоль) и циклопропансульфонамида (0,52 г, 4,33 ммоль) в NMP (100 мл) добавляли карбонат цезия (3,25 г, 9,99 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до RT и разбавляли водой (100 мл), и смесь промывали MTBE (2×100 мл), и водный раствор медленно подкисляли до pH 3, используя разбавленную HCl (20 мл). Полученный преципитат фильтровали с получением метил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоксилата (755 мг, 2,21 ммоль, 66% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt. 0,88 (СВЭЖХ, кислая), m/z 342 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,25-3,14 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,12-2,04 (м, 2H), 1,14-1,01 (м, 4H).

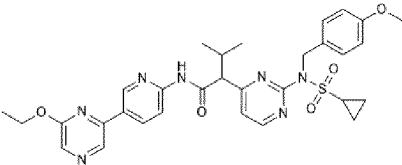
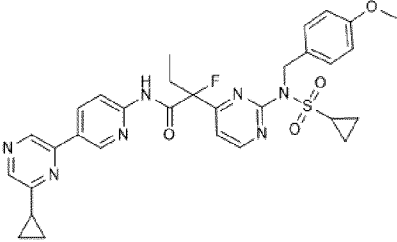
Образование амида выбранных структурных звеньев

Таблица 6: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методами 1-4, которые описаны ниже для синтеза соединения формулы (I).

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC88	2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид 	Метод 4 с использованием INTC68 и INTD31 [ВЭЖХ, щелочная], 447 ³⁵ Cl изотоп (2,05).	10,89 (с, 1H), 9,03-8,98 (м, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,78 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=11,1, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,26-4,19 (м, 1H), 3,44-3,33 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTC89	2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид 	Метод 4 с использованием INTC68 и INTD33 [кислая СВЭЖХ], 429 ³⁵ Cl изотоп (1,38).	11,12 (с, 1H), 9,10-9,05 (м, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53-8,47 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,52-4,44 (м, 2H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 3H).
INTC90	2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-4-метоксибутанамид 	Метод 4 с использованием INTC68 и INTD24 [кислая СВЭЖХ], 446 ³⁵ Cl изотоп (1,54).	10,34 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,76 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07-7,95 (м, 3H), 7,67 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H), 1,41 (т, J=6,8 Гц, 3H).

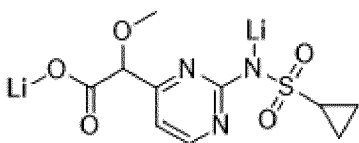
INTC91	<i>N</i>-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-(2-(<i>N</i>-(4-метоксибензил)метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутанамид 	Метод 2 с использованием INTC83 и INTD33, ЖХ/МС данные отсутствуют	10,23 (с, 1H), 9,03 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,67 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,19 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 3H), 6,76-6,67 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTC92	<i>N</i>-(5'-хлор-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-фтор-2-(2-(<i>N</i>-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 4 с использованием INTC50 и INTD57 кислая ВЭЖХ], $^{612} \text{ }^{35}\text{Cl}$ изотоп (2,70).	10,67 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,88-8,81 (м, 2H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 2H), 6,82-6,75 (м, 2H), 5,20-5,07 (м, 2H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,47-2,26 (м, 2H), 1,13-0,85 (м, 7H).
INTC93	<i>N</i>-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(2-(<i>N</i>-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилбутанамид 	Метод 2 с использованием INTC84 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 618, (2,79).	10,20 (с, 1H), 9,03 (дд, J=2,5, 0,6 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,68 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (дд, J=8,8, 0,6 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 6,76-6,68 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,96-0,91 (м, 2H), 0,83-0,74 (м, 5H).

INTC94	<i>N</i>-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 ЖХ/МС данные отсутствуют	¹H ЯМР (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=9,4, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,15-1,10 (м, 2H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,99-0,89 (м, 3H). 1H перекрытый H₂O
INTC95	<i>N</i>-(5-бромпиридин-2-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 [кислая СВЭЖХ], 440 ⁷⁹Br изотоп, (1,26).	¹H ЯМР (с, 1H), 10,97 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,01 (дд, J=8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,15-1,02 (м, 2H), 1,02-0,86 (м, 5H).
INTC96	<i>N</i>-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(<i>N</i>-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутанамид 	Метод 2 с использованием INTC86 и INTD33, [кислая СВЭЖХ, 2], 636, (0,79).	¹H ЯМР не регистрировали.
INTC97	<i>N</i>-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(2-(<i>N</i>-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутанамид 	Метод 3 с использованием INTC87 и INTD24 [кислая СВЭЖХ, 2], 635, (0,80).	¹H ЯМР не регистрировали.

INTC98	<i>N</i> -(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(2-(<i>N</i> -(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-метилбутанамид	Метод 3 с использованием INTC87 и INTD33 [кислая СВЭЖХ, 2], 618, (0,77).	¹ H ЯМР не регистрировали.
			
INTC176	<i>N</i> -(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(<i>N</i> -(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид	Метод 2 с использованием INTC49 и INTD54, [кислая ВЭЖХ], 618, (2,80).	10,67 (с, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,83 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 6,81-6,75 (м, 2H), 5,20-5,08 (м, 2H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,39-2,24 (м, 3H), 1,14-1,06 (м, 5H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,97-0,85 (м, 4H).
			

Образование соли лития

(4-(Карбоксилато(метокси)метил)пиримидин-2-ил)(циклопропилсульфонил)амид лития **INTC99**

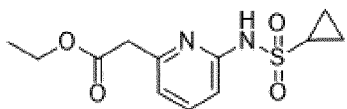


Перемешиваемую смесь диметил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метоксималоната (0,50 г, 1,25 ммоль) **INTC75** в MeOH (15 мл) обрабатывали раствором LiOH (0,10 г, 4,18 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением (4-(карбоксилато(метокси)метил)пиримидин-2-ил)(циклопропилсульфонил)амида лития (0,4 г, 1,19 ммоль, 95% выход) в виде коричневого твердого вещества. Rt 0,18 мин (щелочная ВЭЖХ); *m/z* 288 в виде свободной кислоты (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР не собирали.

Участок пиридинового ядра

Сульфонилирование через сульфонил хлориды

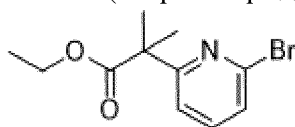
Этил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетат **INTC102**



Раствор этил 2-(6-аминопиридин-2-ил)ацетата (2 г, 11,10 ммоль) и DMAP (0,136 г, 1,11 ммоль) в пиридине (9,0 мл) охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли циклопропансульфонил хлорид (1,12 мл, 11,10 ммоль). Раствору давали медленно нагреться до RT при перемешивании в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле C18-RP (80 г колонка, 0-50% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением этил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетата (1,35 г, 4,70 ммоль, 42% выход) в виде бледно-коричневого масла; Rt 0,95 мин (кислая СВЭЖХ); m/z 285 (M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

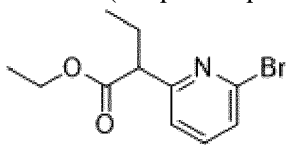
Алкилирование

Этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат **INTC103**



t-BuOK (0,115 г, 1,02 ммоль) добавляли к перемешиваемому, охлаждаемому льдом раствору этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетата (0,100 г, 0,41 ммоль) в THF (1,5 мл). Через 30 мин по каплям добавляли MeI (2М в TBME, 0,82 мл, 1,64 ммоль). Реакционный сосуд нагревали до RT и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (1 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноата (0,06 г, 0,21 ммоль, 51% выход) в виде прозрачной бесцветной жидкости; Rt 1,54 мин (кислая СВЭЖХ); m/z 273 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,79-7,71 (м, 1H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 4,15-3,99 (м, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,19-1,05 (м, 3H).

Этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)бутаноат **INTC104**

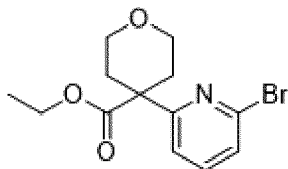


LiHMDS (1М в THF) (2,25 мл, 2,25 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетата (0,5 г, 2,05 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C. Через 1 час по каплям добавляли EtI (0,182 мл, 2,25 ммоль) при той же самой температуре, и реакционную смесь нагревали до RT и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли для разделения между EtOAc (20 мл) и нас. NH₄Cl (aq, 20 мл), органическую фазу пропускали через фазовый сепаратор, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)бутаноата (0,35 г, 1,27 ммоль, 62% выход) в виде бледно-желтой жидкости. Rt 2,30 мин (кислая

ВЭЖХ); m/z 272 ($^{79}\text{Br M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,76-7,72 (м, 1H), 7,55 (дд, $J=7,9$, 0,9 Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 4,12-4,05 (м, 2H), 3,74 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,89-1,76 (м, 1H), 1,13 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,83 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

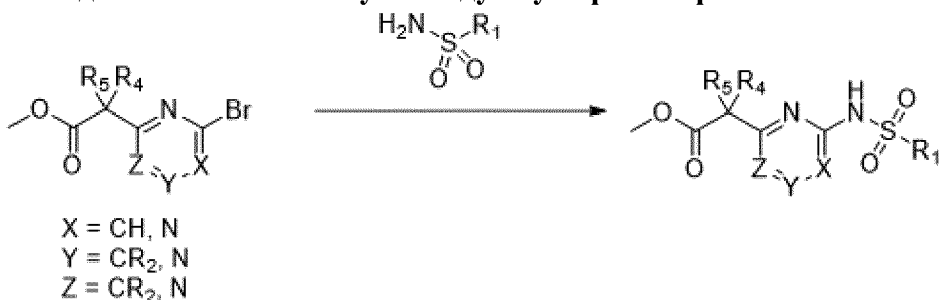
Образование гетероцикла через алкилирование

Этил 4-(6-бромпиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат **INTC105**



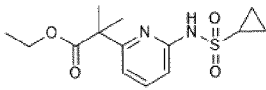
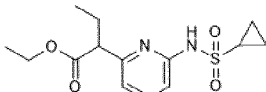
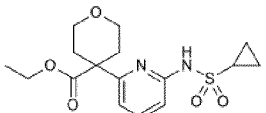
Получали как описано для **INTC52**, используя коммерчески доступный этил 2-(6-бромпиридин-2-ил)ацетат (2,51 г, 10,28 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан, с получением этил 4-(6-бромпиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (52% выход) в виде прозрачного масла. R_t 1,42 мин (щелочная ВЭЖХ); m/z 314 ($^{79}\text{Br M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,80-7,76 (м, 1H), 7,57 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,12 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,12 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Метод I: Сочетание по Бухвальду - сульфонилирование

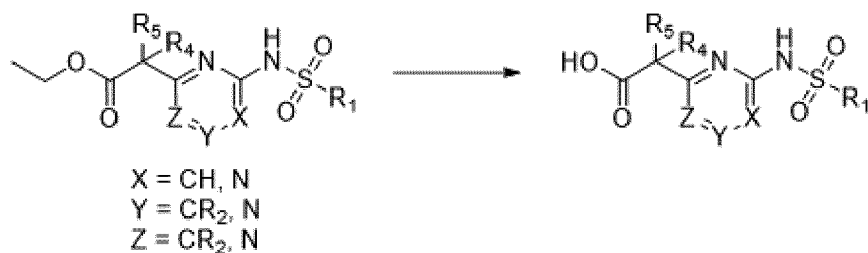


Промежуточное соединение 2-бромпиридин (1 экв.), сульфонамид (1,2 экв.) и основание (2 экв.) растворяли в диоксане (40 объемов). Смесь дегазировали (N_2 , 5 минут), затем добавляли катализатор (5 мол.%). Полученную смесь нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, промывали EtOAc или DCM, и полученный фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

Таблица 7: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом I.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)	Катализато р, Основание, Растворите ль
INTC1 06	этил 2-(6- (циклопропансульфонами до) пиридин-2-ил)-2- метилпропаноат 	Метод I с использование м INTC103, [кислая СВЭЖХ], 313 (1,27).	10,48 (с, 1H), 7,75-7,61 (м, 1H), 7,08-6,95 (м, 1H), 6,85-6,74 (м, 1H), 4,12- 3,97 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 1,14- 0,95 (м, 7H).	Pd 174, K ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 07	этил 2-(6- (циклопропансульфонами до) пиридин-2-ил)бутаноат 	Метод I с использование м INTC104, [кислая ВЭЖХ], 313 (1,97).	10,50 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,2, 7,5 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,12-3,97 (м, 2H), 3,68-3,59 (м, 1H), 3,18-3,08 (м, 1H), 1,99- 1,93 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,10-1,05 (м, 2H), 1,03- 0,94 (м, 2H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 08	этил 4-(6- (циклопропансульфонами до) пиридин-2-ил)тетрагидро- 2H-пиран-4-карбоксилат 	Метод I с использование м INTC105, [кислая ВЭЖХ], 355 (1,78).	10,55 (с, 1H), 7,74-7,70 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,10 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,53- 3,43 (м, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,33-2,25 (м, 2H), 2,11-2,00 (м, 2H), 1,15- 1,06 (м, 5H), 1,05-0,98 (м, 2H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

Метод J: Гидролиз



2М LiОН (aq, 2 экв.) добавляли к раствору сложного эфира (1 экв.) в MeОН (3 объема) и THF (3 объема), и полученную реакционную смесь перемешивали при 50°С в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и затем подкисляли 1М HCl (aq) до pH 3. Раствор экстрагировали EtOAc, органическую фазу пропускали через фазовый сепаратор, и растворитель удаляли. Соединение использовали в неочищенном виде или очищали обращенно-фазовой хроматографией.

Таблица 8: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом J.

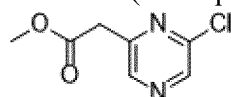
INT	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC109	2-(6-(циклопропансульфонамидо)-пиридин-2-ил)-2-метилпропановая кислота 	Метод J с использованием INTC106, [кислая СВЭЖХ], 285 (0,94).	12,25 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,82-6,77 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 1,48 (с, 6H), 1,14-0,94 (м, 4H).
INTC110	2-(6-(циклопропансульфонамидо)-пиридин-2-ил)уксусная кислота 	Метод J с использованием INTC102, [кислая СВЭЖХ], 257 (0,61).	Не регистрировали.

INTC111	2-(6-(циклопропансульфонамидо)-пиридин-2-ил)бутановая кислота	Метод J с использованием INTC107, [кислая ВЭЖХ], 285 (0,90).	12,34 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,13-0,91 (м, 4H), 0,86-0,81 (м, 3H).
----------------	---	--	--

Участок пиазинового ядра

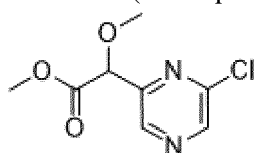
Образование сложного эфира

Метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)ацетат **INTC112**



Тионил хлорид (1,15 мл, 15,65 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-(6-хлорпиазин-2-ил)уксусной кислоты (2,70 г, 15,65 ммоль) в MeOH (50 мл) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при RT в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный остаток разбавляли DCM (100 мл) и промывали последовательно нас. NaHCO₃ (aq, 2×100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом с получением метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)ацетата (2,63 г, 13,67 ммоль, 87% выход) в виде коричневого масла. Rt 1,25 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 187 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,66 (с, 3H).

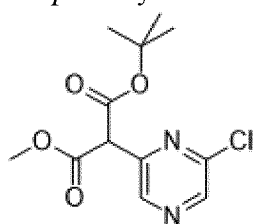
Метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)-2-метоксиацетат **INTC121**



Получали как описано для **INTC112**, используя 2-(6-хлорпиазин-2-ил)-2-метоксиуксусную кислоту **INTC120**, с получением метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)-2-метоксиацетата (3,35 г, 15,31 ммоль, 96% выход) в виде прозрачного желтого масла. Rt 1,33 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 217 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺), ЯМР не регистрировали.

Получение промежуточных соединений в виде биэфиров

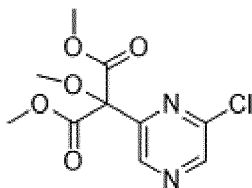
1-*трет*-Бутил 3-метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)малонат **INTC113**



Получали как описано для **INTC1**, используя коммерчески доступный 2,6-дихлорпиазин, с получением 1-*трет*-бутил 3-метил 2-(6-хлорпиазин-2-ил)малоната

(78% выход) в виде прозрачного бесцветного масла. Rt 2,18 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 286 ($^{35}\text{Cl M}+\text{H}^+$) (ES $^+$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,82 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,44-1,37 (м, 9H).

Диметил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метоксималонат **INTC114**

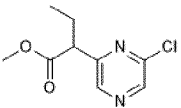
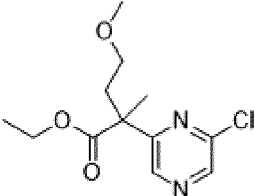
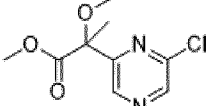


Получали как описано для **INTC1**, используя диметил 2-метоксималонат и 2,6-дихлорпиразин, с получением диметил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метоксималоната (33% выход) в виде прозрачного бесцветного масла. Rt 1,65 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 275 ($^{35}\text{Cl M}+\text{H}^+$) (ES $^+$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,89 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,86 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,79 (с, 6H), 3,46 (с, 3H).

Алкилирование промежуточных соединений пиразина

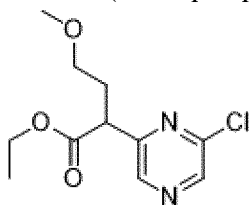
Таблица 9: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом В, который описан выше.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], m/z ($\text{M}+\text{H}^+$), (Rt/мин)	^1H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO- d_6 , если не указано иное)	Основание, RX, растворитель
INTC11 5	1- <i>трет</i> -Бутил 3-этил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-(2-метоксиэтил)малонат 	Метод В с использованием INTC113 [щелочная ВЭЖХ 2], ^{35}Cl изотоп (0,72).	8,88 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 4,28-4,13 (м, 2H), 3,29 (тд, $J=6,4$, 2,2 Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,46 (тд, $J=6,3$, 2,1 Гц, 2H), 1,40 (с, 9H), 1,20 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).	K_2CO_3 , $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, DMF
INTC11 6	Метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метилпропаноат 	Метод В с использованием INTC112 [кислая ВЭЖХ], ^{35}Cl изотоп (1,88).	8,79 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,58 (с, 6H).	K_2CO_3 , MeI, ацетон

INTC11 7	Метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)бутаноат 	Метод В с использованием коммерчески доступный метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)ацетата [кислая ВЭЖХ], 215 ³⁵ Cl изотоп (1,84).	с 8,73 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 3,95 (дд, J=8,1, 7,0 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H).	K ₂ CO ₃ , EtBr, ацетон
INTC11 9	Этил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутаноат 	Метод В с использованием INTC118, [СВЭЖХ, щелочная], 273 ³⁵ Cl изотоп (1,32).	с 8,74 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 4,08 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,29 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,32-2,25 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,1 Гц, 3H).	NaNH, MeI, THF
INTC12 2	Метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метоксипропаноат 	Метод В с использованием INTC121, [ВЭЖХ, кислая], 230 ³⁵ Cl изотоп (1,67).	с 8,84 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,30 (с, 3H), 1,72 (с, 3H).	NaNH, MeI, DMF

TFA декарбоксилирование

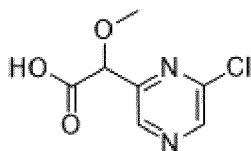
Этил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-метоксибутаноат **INTC118**



Получали методом А, используя 1-*трет*-бутил 3-этил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-(2-метоксиэтил)малонат **INTC115**, с получением этил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-4-метоксибутаноата (2,49 г, 8,65 ммоль, 71% выход) в виде бледно-фиолетового масла. Rt 0,59 мин (СВЭЖХ, щелочная 2); м/з 259 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 4,16-4,05 (м, 3H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H).

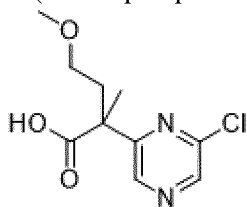
Гидролиз

2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метоксиуксусная кислота **INTC120**



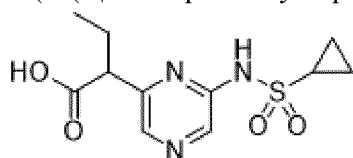
Перемешиваемую смесь диметил 2-(6-хлорпирозин-2-ил)-2-метоксималоната **INTC114** (4,54 г, 16,53 ммоль) в THF (40 мл) и воде (10 мл) обрабатывали 2М NaOH (*aq*, 4 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 66 часов. Затем добавляли 2М NaOH (*aq*, 5 экв.), и смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии C18 (80 г колонка, 5-50% MeCN/10 mM бикарбонат аммония) с получением 2-(6-хлорпирозин-2-ил)-2-метоксиуксусной кислоты (3,67 г, 16,30 ммоль, 99% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 1,06 мин (кислая ВЭЖХ); *m/z* 203 (^{35}Cl M+H) $^{+}$ (ES $^{+}$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,63 (с, 2H), 4,45 (с, 1H), 3,26 (с, 3H). Один обмениваемый протон не наблюдали.

2-(6-Хлорпирозин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутановая кислота **INTC131**



К раствору этил 2-(6-хлорпирозин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутаноат **INTC119** (1,93 г, 7,08 ммоль) в EtOH (2 мл) и THF (15 мл) добавляли раствор LiOH (0,203 г, 8,49 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Затем добавляли LiOH (0,068 г, 2,83 ммоль) в воде (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный остаток подкисляли, используя 1М HCl (50 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3×50 мл), объединенные органические слои сушили (MgSO $_4$) и концентрировали под вакуумом с получением 2-(6-хлорпирозин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутановой кислоты (1,92 г, 5,98 ммоль, 84% выход) в виде темно-коричневого масла, которую использовали дальше без очистки. Rt 0,95 мин (СВЭЖХ, кислая); *m/z* 245 (^{35}Cl M+H) $^{+}$ (ES $^{+}$); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 12,59 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,34-2,18 (м, 2H), 1,56 (с, 3H).

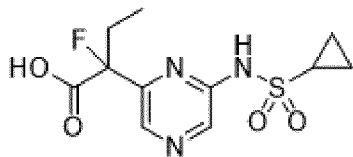
2-(6-(Циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)бутановая кислота **INTC132**



Получали как описано для **INTC131**, используя метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)бутаноат **INTC126**, с получением 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)бутановой кислоты (59% выход) в виде бесцветной смолы. Rt 1,35 мин (ВЭЖХ, кислая); *m/z* 286 (M+H) $^{+}$ (ES $^{+}$); ^1H ЯМР (500 МГц,

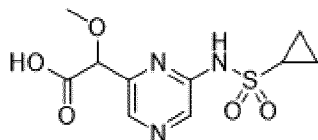
DMSO-d₆) δ 12,54 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 1H), 1,21-0,98 (м, 4H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H).

2-(6-(Циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-фторбутановая кислота **INTC133**



Получали как описано для **INTC131**, используя метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-фторбутаноат **INTC130**, с получением 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-фторбутановой кислоты (95% выход) в виде густой красной пасты. Rt 0,89 мин (СВЭЖХ, кислая); m/z 304 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,74 (с, 1H), 11,23 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 3,15 3,09 (м, 1H), 2,45-2,21 (м, 2H), 1,21-1,15 (м, 1H), 1,15-0,97 (м, 3H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H).

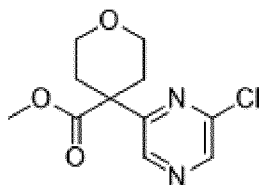
2-(6-(Циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксиуксусная кислота **INTC134**



Получали как описано для **INTC131**, используя метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксиацетат **INTC128** с получением 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксиуксусной кислоты (24% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. Rt 1,06 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 288 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,13 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,94 (с, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,12-3,02 (м, 1H), 1,16-1,10 (м, 2H), 1,07-0,98 (м, 2H).

Образование гетероцикла через алкилирование

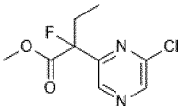
Метил 4-(6-хлорпиразин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат **INTC123**



Получали как описано для **INTC52**, используя метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)ацетат **INTC112**, с получением метил 4-(6-хлорпиразин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (12% выход) в виде желтого масла. Rt 1,05 мин (СВЭЖХ, кислая); m/z 257 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 5H), 3,58-3,49 (м, 2H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,21-2,10 (м, 2H).

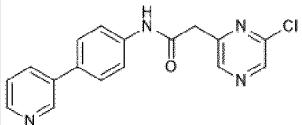
Фторирование промежуточных соединений пиразина

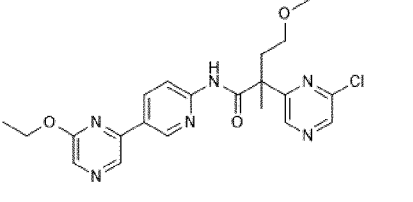
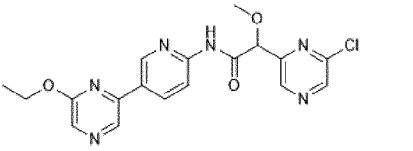
Таблица 10: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом Н, который описан выше.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC124	метил 2-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-фторбутаноат 	Метод Н с использованием INTС117, [щелочная ВЭЖХ], м/з не собирали (1,22).	8,91 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,48-2,24 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Образование амида выбранных структурных звеньев

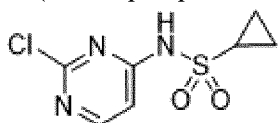
Таблица 11: Приведенные ниже промежуточные соединения получали методами, аналогичными методам 1-10, которые описаны ниже для синтеза соединения формулы (I).

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC13 5	2-(6-хлорпиразин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 1 с использованием коммерчески доступного исходного материала, [кислая ВЭЖХ], 325 ³⁵ Cl изотоп (1,11).	10,48 (с, 1H), 8,89 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (ддд, J=8,1, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,79-7,60 (м, 4H), 7,47 (ддд, J=8,1, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H).

INTC136	2-(6-хлорпиразин-2-ил)- <i>N</i> -(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутанамид 	Метод 8 с использованием INTC131 и INTD33, [кислая СВЭЖХ 2], 443 ³⁵ Cl изотоп (0,69).	10,32 (с, 1H), 9,02 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,50 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,47-2,32 (м, 2H), 1,68 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTC137	2-(6-хлорпиразин-2-ил)- <i>N</i> -(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид 	Метод 3 с использованием INTC120 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 401 ³⁵ Cl изотоп (2,20).	10,85 (с, 1H), 9,12 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,91-8,81 (м, 3H), 8,54 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24-8,16 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).

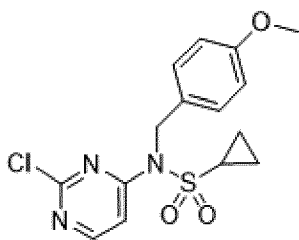
2,6-Пиримидиновое ядро

N-(2-Хлорпиримидин-4-ил)циклопропансульфонамид **INTC138**



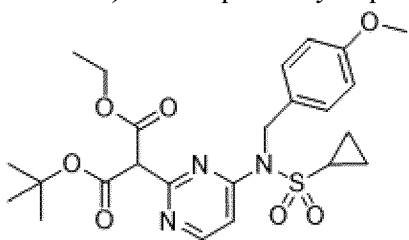
К суспензии 2,4-дихлорпиримидина (15 г, 101 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли циклопропансульфонамид (14,64 г, 121 ммоль) и K₂CO₃ (27,8 г, 201 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при нагревании с обратным холодильником в течение 18 часов. Смесь медленно выливали в ледяную 6М HCl (aq, 100 мл) при интенсивном перемешивании, затем разбавляли EtOAc (100 мл). Двухфазную смесь фильтровали, фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали на силикагеле затем очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г колонка, 50-100% EtOAc/изогексан) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали в воде (50 мл) затем подвергали азеотропной перегонке с MeCN (30 мл) под вакуумом с получением *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропансульфонамида (11,68 г, 49,5 ммоль, 49% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 0,79 мин (СВЭЖХ, кислая); м/з 234 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,11-3,06 (м, 1H), 1,30-0,94 (м, 4H).

N-(2-Хлорпиримидин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамид **INTC139**



К перемешиваемому раствору *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропансульфонамида **INTC138** (11,68 г, 50,0 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли последовательно K_2CO_3 (13,82 г, 100 ммоль) и 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (8,13 мл, 60,0 ммоль) при RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 часов затем нагревали при 40°C в течение 18 часов. Добавляли дополнительно 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (2,03 мл, 15,0 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 часов. Смесь остужали до RT и выливали в воду (200 мл), и разбавляли EtOAc (100 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растирали в MeCN (20 мл) с получением *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамида (8,4 г, 23,50 ммоль, 47% выход) в виде белого порошка. Rt 1,41 мин (СВЭЖХ, щелочная); м/з 354 (^{35}Cl M+H)⁺ (ES⁺); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,32-3,26 (м, 1H), 1,23-1,08 (м, 4H).

1-*трет*-Бутил 3-этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малонат **INTC140**

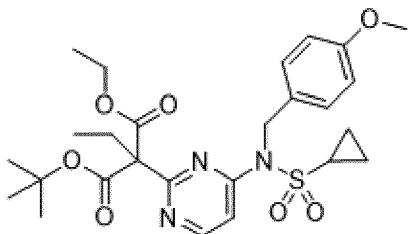


К раствору *трет*-бутил этил малоната (1,41 мл, 7,46 ммоль) в DME (25 мл) добавляли последовательно Cs_2CO_3 (4,86 г, 14,92 ммоль) и *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)-*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамид **INTC139** (2,4 г, 6,78 ммоль), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до RT и выливали в нас. NH_4Cl (aq, 100 мл), и разбавляли EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (220 г колонка, 0-70% EtOAc/изогексан) с получением 1-*трет*-бутил 3-этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малоната (1,67 г, 3,14 ммоль, 46% выход) в виде желтого масла. Rt 1,67 мин (СВЭЖХ, кислая); м/з 507 (M+H)⁺ (ES⁺); ^1H

ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,29-7,22 м, 2H), 6,89-6,84 (м, 2H), 5,17-5,07 (м, 2H), 4,99 (с, 1H), 4,14 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,31-3,26 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,19-1,14 (м, 3H), 1,14-0,98 (м, 4H).

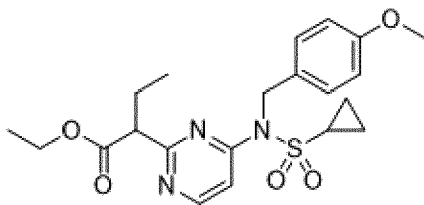
1-трет-Бутил 3-этил 2-этил-2-(4-(N-(4-метоксibenзил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малонат

INTC141



К раствору 1-*трет*-бутил 3-этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малоната **INTC140** (2,96 г, 5,85 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли последовательно K₂CO₃ (1,780 г, 12,88 ммоль) и EtI (0,52 мл, 6,44 ммоль). Полученную смесь интенсивно перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до RT и выливали в нас. NH₄Cl (*aq*, 150 мл), и разбавляли EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г колонка, 0-50% EtOAc/*изогексан*) с получением 1-*трет*-бутил 3-этил 2-этил-2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малоната (2,63 г, 4,39 ммоль, 75% выход) в виде светло-желтого масла. Rt 1,82 мин (СВЭЖХ, кислая); *m/z* 534 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,25-7,00 (м, 2H), 6,89-6,84 (м, 2H), 5,16-5,07 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 2H), 1,35 (с, 9H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,10-0,97 (м, 4H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H).

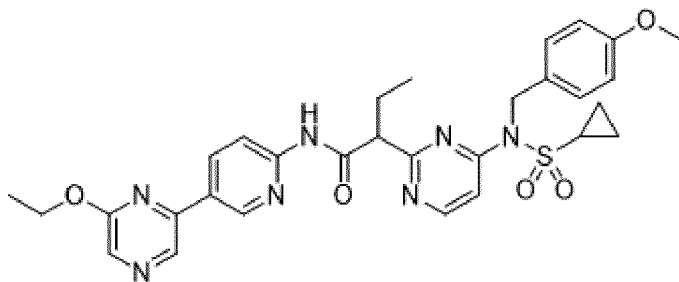
Этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)бутаноат **INTC142**



К раствору 1-трет-бутил 3-этил 2-этил-2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)малоната **INTC141** (3,0 г, 5,06 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFA (15,59 мл, 202 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться при RT в течение 18 часов. Раствор выливали в нас. NaHCO₃ (aq, 200 мл) и разбавляли DCM (50 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл). Величину pH доводили до 4, используя 12 M HCl, и водный слой экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и

растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г колонка, 0-100% EtOAc/*изогексан*) с получением этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)бутаноата (1,74 г, 3,85 ммоль, 76% выход) в виде бесцветного масла. *Rt* 1,56 мин (СВЭЖХ, кислая); *m/z* 434 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 3H), 6,90-6,86 (м, 2H), 5,15-5,06 (м, 2H), 4,05-4,00 (м, 2H), 3,78 (т, *J*=7,4 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,13-1,01 (м, 7H), 0,82 (т, *J*=7,4 Гц, 3H). Один CH протон перекрытый пиком DMSO.

N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)бутанамид **INTC143**

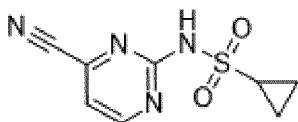


Получали методом 2, используя 5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-амин **INTD33** (449 мг, 2,08 ммоль) и этил 2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)бутаноат **INTC142**, с получением *N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-(4-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)бутаноида (11% выход) в виде бесцветного масла. *Rt* 1,70 мин (СВЭЖХ, кислая); *m/z* 604 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (с, 1H), 9,07 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 8,49 (дд, *J*=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,24 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 6,79-6,74 (м, 2H), 5,12 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 5,08 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 4,49 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 4,24-4,15 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,42-3,37 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,41 (т, *J*=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,05 (м, 2H), 1,00-0,96 (м, 2H), 0,94 (т, *J*=7,4 Гц, 3H).

Промежуточные соединения бензамид-пиримидинов

Сульфонилирование

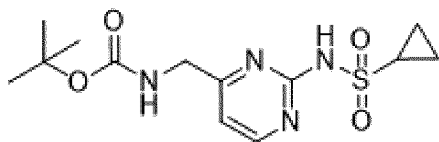
N-(4-цианопиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид **INTC144**



Получали методом С, используя 2-хлорпиримидин-4-карбонитрил, циклопропансульфонамид с Cs₂CO₃, *t*BuXPhos и [Pd(аллил)Cl]₂ в диоксане, с получением *N*-(4-цианопиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида (88% выход) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. *Rt* 0,70 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 225 (M)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (с, 1H), 8,95 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 3,23-3,14 (м, 1H), 1,19-1,04 (м, 4H).

Восстановление нитрила

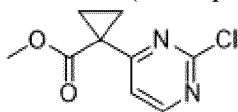
трет-Бутил ((2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)метил)карбамат

INTC145

К суспензии *N*-(4-цианопиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида **INTC144** (0,5 г, 2,23 ммоль) в MeOH (20 мл) при 0°C добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (0,973 г, 4,46 ммоль) с последующим добавлением никеля (II) хлорид гексагидрата (0,029 г, 0,223 ммоль). Затем порциями добавляли NaBH₄ (0,675 г, 17,8 ммоль) в течение 30 минут, каждую порцию добавляли только после прекращения выделения пузырей после добавления предыдущей порции. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили добавлением *N*-(2-аминоэтил)-1,2-этандиамина (0,5 мл, 4,50 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часов при RT. Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния, и полученный оранжевый остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и воде (50 мл). Фазы разделяли, водную фазу (pH 8) нейтрилизовали, используя нас. NH₄Cl (aq, 50 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (50 мл). Водную фазу дополнительно подкисляли до pH 4 путем добавления порциями 1M HCl (aq). Продукт экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт концентрировали на силикагеле и очищали с помощью хроматографии на силикогеле (24 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *трет*-бутил ((2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)метил)карбамата (85 мг, 0,207 ммоль, 9% выход) в виде прозрачного бесцветного стекла; Rt 0,98 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 350 (M+Na)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 6,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,30-3,19 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,15-1,05 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 2H).

Алкилирование

Метил 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксилат **INTC146**

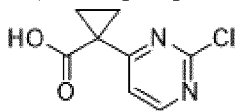


К раствору метил 2-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетата (3 г, 16,08 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли NaOH (1,93 г, 48,2 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин при RT перед добавлением по каплям 1,2-дибромэтана (2,77 мл, 32,2 ммоль), и затем оставляли перемешиваться при RT в течение 3 часов. Смесь выливали в нас. NH₄Cl (aq, 100 мл) и разбавляли EtOAc (40 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г колонка, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением метил 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксилата (1,78 г, 8,12 ммоль, 51% выход) в виде бесцветного масла. Rt 1,05 мин (СВЭЖХ, щелочная); *m/z* 213 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,68-1,63 (м, 2H),

1,59 (дт, J=5,1, 2,9 Гц, 2H).

Гидролиз

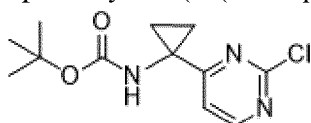
1-(2-Хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоновая кислота **INTC147**



Получали методом J, используя метил 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоксилат **INTC146**, с получением 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (количественный выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 0,83 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 199 (M+H)⁺ (ES⁺). ЯМР не регистрировали.

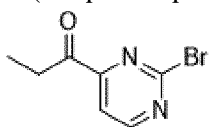
Перегруппировка Курциуса

трет-Бутил (1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропил)карбамат **INTC148**



К раствору 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропанкарбоновой кислоты **INTC147** (1,85 г, 9,31 ммоль) в *трет*-бутаноле (15 мл) и толуоле (15 мл) добавляли последовательно Et₃N (1,49 мл, 10,3 ммоль) и DPPA (2,23 мл, 9,78 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться при 90°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до RT и разбавляли нас. NaHCO₃ (aq, 50 мл) и EtOAc (30 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (120 г колонка, 0-50% EtOAc/*изогексан*) с получением *трет*-бутил (1-(2-хлорпиримидин-4-ил)циклопропил)карбамат (1,02 г, 3,33 ммоль, 36% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 1,26 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 270 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,38 (д, J=5,3 Гц, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,35-1,21 (м, 4H).

1-(2-Бромпиримидин-4-ил)пропан-1-он **INTC149**

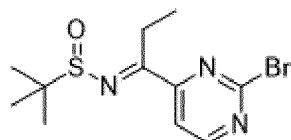


Раствор 2-бромпиримидина (17,91 г, 113 ммоль) в безводном THF (150 мл) охлаждали до -60°C. По каплям добавляли 1М литий-магниевый 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ид дихлорид (в THF/толуол) (180 мл, 169 ммоль) в течение 1 часа. Полученный раствор перемешивали при -55°C в течение 3 часов, затем к полученной суспензии по каплям добавляли раствор *N*-метокси-*N*-метилпропионамида (11 г, 94 ммоль) в безводном THF (20 мл). Реакционную смесь нагревали до -40°C, затем через 30 мин оставляли для медленного нагревания с -40°C до RT в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане затем гасили путем осторожного добавления по каплям 5% лимонной кислоты (aq, 80 мл). Смесь разбавляли солевым раствором (150 мл), и органическую фазу отделяли.

Водную фазу затем экстрагировали DCM (3×100 мл), объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г колонка, 0-10% EtOAc/изогексан) с получением 1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропан-1-она (11,39 г, 50,8 ммоль, 54% выход) в виде желтого твердого вещества. Rt 1,74 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 215 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,12 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 3H).

N-(1-(2-Бромпиримидин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид

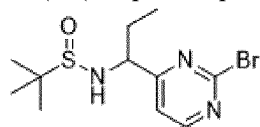
INTC150



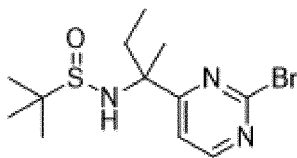
Ti(O-*i*-Pr)₄ (30,1 мл, 103 ммоль) добавляли к смеси (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,3 г, 60,2 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (5,9 г, 48,7 ммоль) и 1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропан-1-она **INTC149** (11,5 г, 51,3 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане, разбавляли в THF (200 мл) и обрабатывали путем добавления по каплям солевого раствора (50 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем фильтровали через целит (80 г), элюируя THF (1 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (330 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *N*-(1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (12,87 г, 39,6 ммоль, 77% выход) (смесь изомеров *E* и *Z*) в виде бледно-желтого твердого вещества. Rt 1,79 и 2,12 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 318 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

Восстановление сульфоксиминов

N-(1-(2-Бромпиримидин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **INTC151**



Раствор *N*-(1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида **INTC150** (10 г, 30,8 ммоль) в THF (200 мл) и воде (2 мл) охлаждали до -50°C (внешняя температура водяной бани), затем обрабатывали боргидридом натрия (1,2 г, 31,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до RT. Через 1 час добавляли нас. NaHCO₃ (aq, 20 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Смесь подкисляли до pH 5, используя 1 N HCl (aq), затем концентрировали под вакуумом. Водную фазу экстрагировали DCM (3×80 мл), объединенные органические фазы сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом с получением *N*-(1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,2 г, 20,9 ммоль, 68% выход) в виде оранжевой смолы, в виде 1:3 смеси диастереомеров. Rt 1,63 и 1,77 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 320 (M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

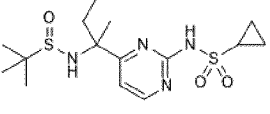
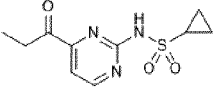
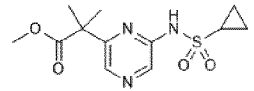
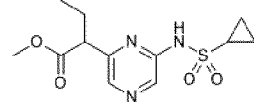
Реактив Гриньяра для добавления во вторую группу R₄/R₅*N*-(2-(2-Бромпиридин-4-ил)бутан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **INTC152**

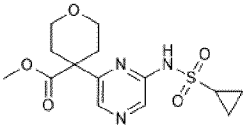
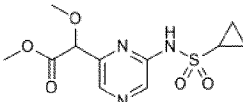
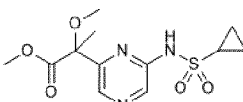
К раствору *N*-(1-(2-бромпиридин-4-ил)пропилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида **INTC150** (100 мг, 0,314 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C добавляли MeMgBr (0,13 мл, 0,38 ммоль) по каплям в течение 5 мин. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 часа, затем гасили путем добавления нас. NH₄Cl (aq, 50 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *N*-(2-(2-бромпиридин-4-ил)бутан-2-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,107 г, 0,321 ммоль, количественный выход) в виде прозрачной бесцветной смолы, в виде одного диастереомера. Rt 1,95 мин (кислая ВЭЖХ); *m/z* 332 (⁷⁹Br M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,70 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,63 (с, 1H), 1,97-1,82 (м, 2H), 1,54 (с, 3H), 1,17 (с, 9H), 0,75 (т, J=7,4 Гц, 3H).

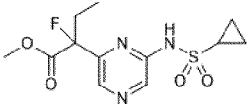
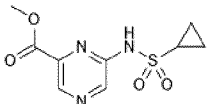
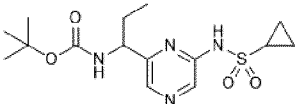
Образование сульфонамидов из ароматических галогенидов

Таблица 12: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом С, который описан выше.

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], <i>m/z</i> (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)	Катализатор, Основание, Растворитель
INTC153	<i>трет</i> -Бутил (1-(2- (циклопропансульфонамидо) пиридин-4- ил)циклопропил)карбамат 	Метод С с использование м INTC148, [кислая СВЭЖХ], 355 (1,11).	11,07 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 3,16-3,03 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,12-1,01 (м, 4H), 0,95- 0,84 (м, 4H).	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC15	<i>N</i> -(4-(2-(1,1-	Метод С с	11,26 (с, 1H),	Pd 174, Cs ₂ CO ₃ ,

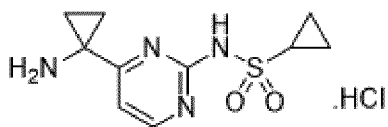
4	диметилэтилсульфинамидо)бутан-2-ил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид 	использование м INTC152, [кислая СВЭЖХ], 375 (1,10).	8,58 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,19 (с, 9H), 1,16-0,99 (м, 4H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 3H).	диоксан
INTC15 5	N-(4-пропионилпиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид 	Метод C с использованием INTC149, [кислая СВЭЖХ 2], 256 (0,50).	Данные не регистрировали	[Pd(аллил)Cl]₂, tBuXPhos, Cs₂CO₃, диоксан
INTC1 25	Метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метилпропаноат 	Метод C с использованием INTC116, [кислая ВЭЖХ], 300 (1,65).	11,04 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,08-2,98 (м, 1H), 1,55 (с, 6H), 1,23-1,00 (м, 4H).	Pd-174, Cs₂CO₃, диоксан
INTC1 26	Метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)бутаноат 	Метод C с использованием INTC117, [кислая ВЭЖХ], 300 (1,62).	11,04 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 3,82 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,18	Pd-174, Cs₂CO₃, диоксан

			(т, J=7,1 Гц, 3H), 1,07-1,02 (м, 2H), 0,92-0,86 (м, 2H).	
INTC1 27	Метил 4-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат 	Метод C с использованием INTC123, [кислая ВЭЖХ], 342 (1,45).	11,11 (с, 1H), 8,34-7,68 (м, 2H), 3,78-3,67 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,25 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 1,09-0,85 (м, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 28	Метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксиацетат 	Метод C с использованием INTC121, [кислая ВЭЖХ], 302 (1,25).	11,17 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,08-2,99 (м, 1H), 1,17-1,01 (м, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 29	метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксипропаноат 	Метод C с использованием INTC122, [кислая ВЭЖХ], 316 (1,46).	11,14 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,18-0,99 (м, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTC1 30	Метил 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-2-метоксипропаноат	Метод C с использованием INTC122, [кислая ВЭЖХ], 316 (1,46).	11,29 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 3,06-2,96 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,18-0,99 (м, 4H).	Pd-174, Cs ₂ CO ₃ , диоксан

	пирозин-2-ил)-2-фторбутаноат 	ем INTC124, [кислая СВЭЖХ], 318 (1,08).	8,33 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 2H), 1,24-1,00 (м, 4H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).	диоксан
INTC1 70	Метил (циклопропансульфонамидо) пирозин-2-карбоксилат 	6-Метод C с использовани ем коммерчески доступный SM, [кислая ВЭЖХ], 258 (1,25).	11,40 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,14-3,03 (м, 1H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,12-1,03 (м, 2H).	Pd 174, Cs₂CO₃, диоксан
INTC1 71	<i>трет</i>-Бутил (циклопропансульфонамидо) пирозин-2-ил)пропил)карбамат 	(1-(6-Метод C с использовани ем INTC169, [кислая ВЭЖХ], 357 (1,89).	10,98 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,49-4,39 (м, 1H), 3,20-3,06 (м, 1H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,08-1,02 (м, 2H), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H).	[Pd(аллил)Cl]₂ tBuXPhos, Cs₂CO₃, диоксан

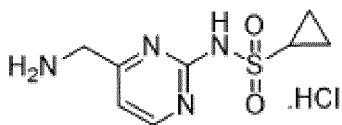
Снятие защиты: Вос

N-(4-(1-Аминоциклопропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид гидрохлорид **INTC156**



К раствору *трет*-бутил (1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)циклопропил)карбамата **INTC153** (200 мг, 0,564 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl (4 М в диоксане) (1,41 мл, 5,64 ммоль), и полученный раствор перемешивали при РТ в течение 18 часов. Растворитель удаляли под вакуумом с получением *N*-(4-(1-аминоциклопропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид гидрохлорида (164 мг, 0,564 ммоль, количественный выход) в виде слегка желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Rt 0,39 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 255 (M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

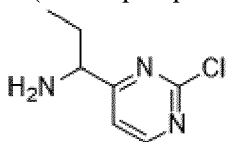
N-(4-(Аминометил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид гидрохлорид
INTC157



Получали как описано для **INTC156**, используя *трет*-бутил ((2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)метил)карбамат **INTC145**, с получением *N*-(4-(аминометил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида, HCl (70 мг, 0,225 ммоль, 88% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества; Rt 0,13 мин (кислая СВЭЖХ); *m/z* 229 (M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

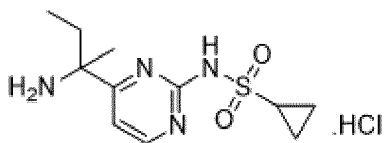
Снятие защиты с сульфоксимины

1-(2-Хлорпиримидин-4-ил)пропан-1-амин **INTC158**

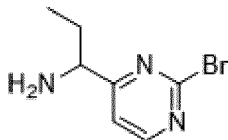


Раствор *N*-(1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида **INTC151** (7,2 г, 22,48 ммоль) в THF (30 мл) обрабатывали 4 N HCl в диоксане (2,9 мл, 95 ммоль) и MeOH (1,0 мл), затем перемешивали при РТ в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем подщелачивали нас. NaHCO₃ (aq, 100 мл). Продукт экстрагировали DCM (3×80 мл), объединенные органические фазы сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80 г колонка, 0-10% (0,7 М аммиак/MeOH)/DCM) с получением 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропан-1-амина (1,34 г, 6,01 ммоль, 27% выход) в виде прозрачного коричневого масла. Rt 0,75 мин (щелочная ВЭЖХ); *m/z* 172 (³⁵Cl M +H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,77-3,64 (м, 1H), 2,03 (с, 2H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H), 0,84 (т, J=7,4 Гц, 3H). В реакции наблюдали Br-Cl обмен.

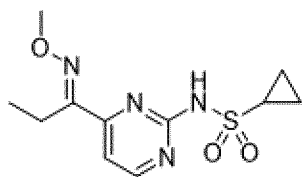
N-(4-(2-Аминобутан-2-ил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид гидрохлорид

INTC159

Получали как описано для **INTC158**, используя *N*-(4-(2-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)бутан-2-ил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид **INTC154**, с получением *N*-(4-(2-аминобутан-2-ил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида гидрохлорида (92% выход) в виде желтого твердого вещества. *Rt* 0,41 мин (щелочная ВЭЖХ); *m/z* 271 ($M+H$)⁺ (ES^+). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (с, 1H), 8,79-8,51 (м, 4H), 7,37 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 2,05-1,85 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,19-0,99 (м, 4H), 0,84-0,68 (м, 3H).

Восстановительное аминирование**1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропан-1-амин INTC160**

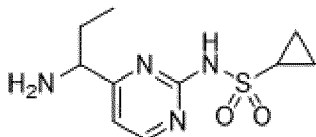
Суспензию 2,2,2-трифторуксусной кислоты, соли аммония (6,09 г, 46,5 ммоль) и 1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропан-1-она **INTC149** (500 мг, 2,32 ммоль) в THF (20 мл, 244 ммоль) перемешивали при 45°C в течение 15 мин с получением прозрачного желтого раствора, который охлаждали до RT. Добавляли дополнительно 2,2,2-трифторуксусную кислоту, соль аммония (1,8 г, 13,7 ммоль). Добавляли NaHB(OAc)₃ (985 мг, 4,65 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 3 часов. Реакционную смесь уменьшали в объеме до приблизительно 10 мл и разбавляли EtOAc (50 мл), и промывали 2 М Na₂CO₃ (aq, 2×50 мл). Затем органический слой перемешивали с Si-тозиновой кислотой (10 г), фильтровали, промывали EtOAc (2×50 мл) и MeOH (2×50 мл), и элюировали 0,7 М NH₃ в MeOH с получением 1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропан-1-амин (227 мг, 0,99 ммоль, 43% выход) в виде оранжевого масла. *Rt* 0,69 мин (щелочная ВЭЖХ); *m/z* 216 (⁷⁹Br $M+H$)⁺ (ES^+). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,67 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,72 (т, *J*=6,6 Гц, 1H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,62-1,51 (м, 1H), 0,84 (т, *J*=7,4 Гц, 3H), NH₂ не наблюдали.

Образование оксима***N*-(4-(1-(Метоксиимино)пропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид INTC161**

Суспензию *O*-метилгидроксиламин гидрохлорида (170 мг, 2,04 ммоль), *N*-(4-пропионилпиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида **INTC155** (500 мг, 1,96 ммоль) и пиридина (0,35 мл, 4,33 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревали на водяной бане в течение 18 часов.

Реакционную смесь концентрировали, затем экстрагировали EtOAc (20 мл) и промывали 1 М HCl (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали на силикагеле (3 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *N*-(4-(1-(метоксиимино)пропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида (428 мг, 1,43 ммоль, 70% выход) в виде желтой смолы. Rt 0,60 мин (СВЭЖХ, щелочная 2); *m/z* 285 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,76 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,15-1,01 (м, 7H).

N-(4-(1-Аминопропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид **INTC162**

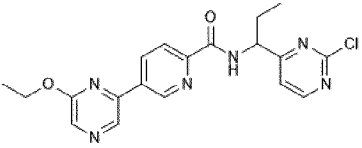


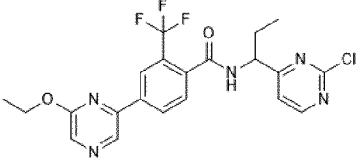
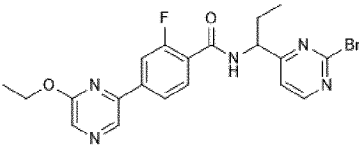
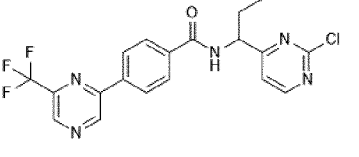
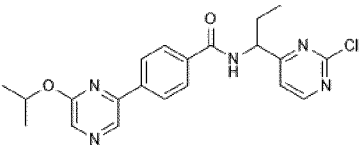
Раствор

N-(4-(1-(метоксиимино)пропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида (428 мг, 1,51 ммоль) **INTC161** в 7М NH₃ в MeOH (4 мл) обрабатывали Pd-C 10% на древесном угле (10 мг) и гидрировали при 5 бар (500 кПа) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали на целите, элюируя DCM (30 мл), затем концентрировали под вакуумом с получением *N*-(4-(1-аминопропил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамида (380 мг, 1,19 ммоль, 79% выход) в виде грязно белого твердого вещества. Rt 0,44 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 257 (M+H)⁺ (ES⁺). Данные ЯМР не собирали.

амидное сочетание с использованием НАТУ

Таблица 13: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом 1, который описан ниже для синтеза соединения формулы (I).

INTC	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], <i>m/z</i> (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTC163	<i>N</i> -(1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропил)-5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинамид 	Метод 1 с использованием INTC158 и INTD86, [кислая СВЭЖХ], 398 ³⁵ Cl изотоп (1,52).	9,44-9,39 (м, 1H), 9,29 (д, J=8,2 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,75 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,10-4,96 (м, 1H), 4,52 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H).

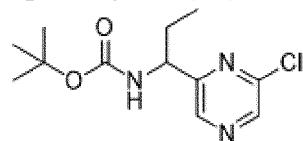
INTC16 4	<i>N</i> -(1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC158 и INTD80, [кислая СВЭЖХ], 466 ³⁵ Cl изотоп (1,55).	9,25 (д, J=7,7 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,80 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,53-8,46 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).
INTC16 5	<i>N</i> -(1-(2-бромпиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид 	Метод 1 с использованием INTC160 и INTD74, [кислая ВЭЖХ], 460 ⁷⁹ Br изотоп (2,44).	9,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,62 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,93-4,83 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).
INTC16 6	<i>N</i> -(1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC158 и INTD75, [кислая СВЭЖХ], 422 ³⁵ Cl изотоп (1,47).	9,71 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 9,13 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,75 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,13 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,61 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,98-4,87 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,00 (т, J=7,3 Гц, 3H).
INTC16 7	<i>N</i> -(1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC158 и INTD82, [кислая СВЭЖХ], 412 ³⁵ Cl изотоп (1,54).	9,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 3H), 8,06 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,48-5,34 (м, 1H), 4,98-4,88 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,40 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,00 (т, J=7,3 Гц, 3H).

INTC168	<i>N</i> -(1-(2-хлорпиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензамид	Метод 1 с использованием INTC158 и INTD83, [кислая СВЭЖХ], 398	9,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,74 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,06 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,98-4,82 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,98-1,83 (м, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,00 (т, J=7,3 Гц, 3H).
----------------	---	--	---

Бензамид-пиразины

Перегруппировка Курциуса

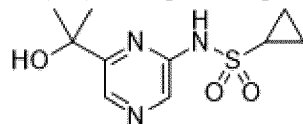
трет-Бутил (1-(6-хлорпиразин-2-ил)пропил)карбамат INTC169



Получали как описано для **INTC148**, используя коммерчески доступный 2-(6-хлорпиразин-2-ил)бутановую кислоту, с получением *трет*-бутил (1-(6-хлорпиразин-2-ил)пропил)карбамата (6% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 2,15 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 272 (^{35}Cl M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (4:1 смесь ротамеров) (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,55-4,44 (м, 1H), 1,85-1,57 (м, 2H), 1,37 (с, 9H, основной), 1,22 (с, 9H, минорн.), 0,87 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Реактив Гриньяра

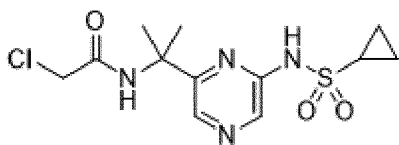
N-(6-(2-Гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил)циклопропансульфонамид INTC172



Раствор метил 6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-карбоксилата **INTC170** (3,00 г, 11,7 ммоль) в THF (30 мл) охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли MeMgBr (3,0 М в Et₂O) (18 мл, 54,0 ммоль) в течение 15 мин, после этого реакционную смесь нагревали до RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение дополнительных 24 часов. Реакционную смесь охлаждали на водяной бане, и осторожно добавляли 1M HCl (aq, 60 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (4×500 мл). Органические фазы объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали на силикагеле (10 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (40 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением *N*-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил)циклопропансульфонамида (340 мг, 1,30 ммоль, 11% выход) в виде коричневой смолы. Rt 0,24 мин (СВЭЖХ, кислая 2); m/z 258 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 1,45 (с, 6H), 1,14-1,02 (м, 4H).

Реакция Риттера

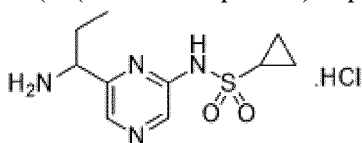
2-Хлор-*N*-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиазин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамид
INTC173



Смесь *N*-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиазин-2-ил)циклопропансульфонамида **INTC172** (330 мг, 1,28 ммоль) и 2-хлорацетонитрила (0,65 мл, 10,3 ммоль) в AcOH (0,75 мл, 13,1 ммоль) охлаждали в ледяной бане перед добавлением по каплям H₂SO₄ (0,82 мл, 15,4 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 часов. Раствор выливали в ледяную воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл), органические фазы объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали на силикагеле (2 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-хлор-*N*-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиазин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (100 мг, 0,294 ммоль, 19% выход) в виде желтой смолы. Rt 0,98 мин (кислая ВЭЖХ); *m/z* 333 (³⁵Cl M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,14-1,03 (м, 4H).

Удаление Вос

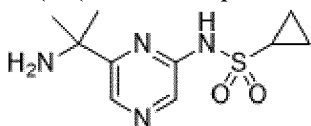
N-(6-(1-Аминопропил)пиазин-2-ил)циклопропансульфонамид.HCl **INTC174**



Получали как описано для **INTC156**, используя *трет*-бутил (1-(6-(циклопропансульфонамидо)пиазин-2-ил)пропил)карбамат **INTC171**, с получением *N*-(6-(1-аминопропил)пиазин-2-ил)циклопропансульфонамида, HCl (85 мг, 0,276 ммоль, 42% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 0,58 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 257 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,77-8,66 (м, 3H), 8,45 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,37-4,23 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,09-1,83 (м, 2H), 1,20-0,99 (м, 4H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Снятие защиты с помощью тиомочевины

N-(6-(2-Аминопропан-2-ил)пиазин-2-ил)циклопропансульфонамид **INTC175**

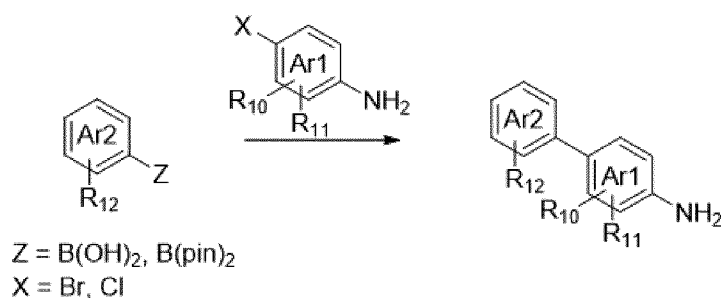


Суспензию 2-хлор-*N*-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиазин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (100 мг, 0,30 ммоль) **INTC173** в EtOH (1,3 мл) обрабатывали тиомочевинной (23 мг, 0,302 ммоль) с последующей обработкой AcOH (0,35 мл, 6,11 ммоль), затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси давали остыть до RT, затем концентрировали под вакуумом. Затем ее осторожно обрабатывали 0,7 М NH₃

в MeOH (5 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией C18 (12 г колонка, 0-25% MeCN/10 mM бикарбонат аммония) с получением *N*-(6-(2-аминопропан-2-ил)пиразин-2-ил)циклопропансульфонамида (63 мг, 0,23 ммоль, 78% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 0,37 мин (ВЭЖХ, щелочная); *m/z* 257 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 2,77-2,64 (м, 1H), 1,53 (с, 6H), 0,91-0,77 (м, 2H), 0,77-0,66 (м, 2H), три обмениваемых атомов H не наблюдали.

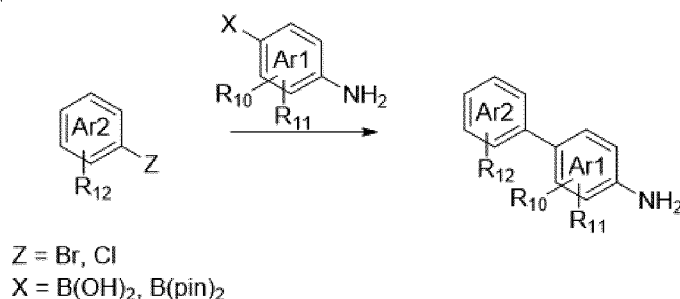
Получение промежуточных соединений амина

Метод Е: Сочетание Сузуки галогенанилинов с гетероароматическими боронатами



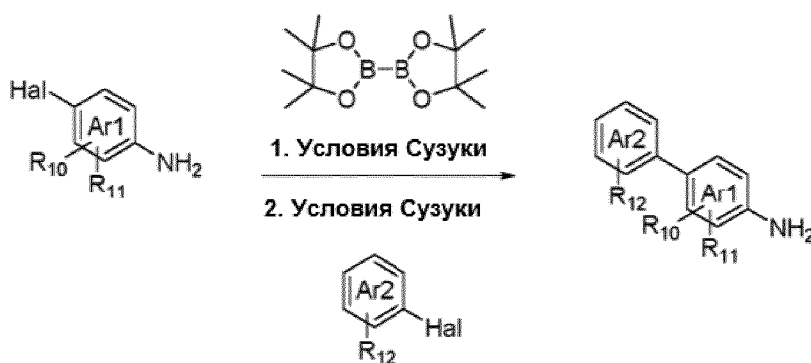
Раствор Ar1-X (1 экв.) и Ar2-Z (1 экв.) в растворителе (3 объема) и основание (2,5 экв.) дегазировали (N₂, 5 мин) и нагревали до 40°C, после чего добавляли Pd катализатор (3 мол.%), и реакционную смесь дополнительно дегазировали (N₂, 5 мин) перед нагреванием до 90°C в течение 90 минут. Реакционной смеси давали остыть до RT. Как правило, требуемое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии.

Метод F: Сочетание Сузуки гетероароматических галогенидов с боронат-замещенным анилином



Pd катализатор (5 мол.%) добавляли к дегазированному (N₂, 5 минут) раствору Ar1-X (1 экв.), Ar2-Z (1 экв.) и основания (3 экв., 6,85 ммоль) в растворителе (3 объема). Затем раствор дополнительно дегазировали (N₂, 5 минут), после чего нагревали до 90°C в течение 2 часов, затем давали остыть до RT. Как правило, требуемое соединение очищали с помощью колоночной хроматографии.

Метод G: Сокращенный процесс образования бороната и сочетание Сузуки

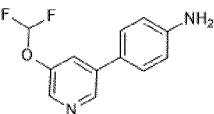
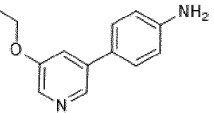
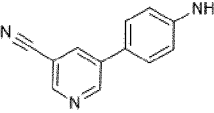
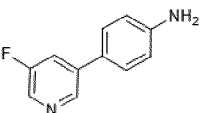
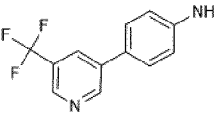
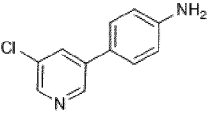


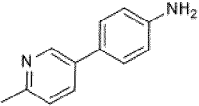
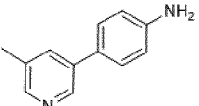
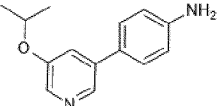
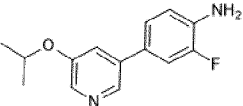
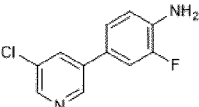
Bispin (1,1 экв.) и KOAc (4 экв.) добавляли к Ar1-Hal (1 экв.) в диоксане (5 объемов). Реакционную смесь нагревали до 60°C и дегазировали (N₂, 5 минут). К реакционной смеси добавляли PdCl₂(dppf) (5 мол.%), и температуру увеличивали до 90°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до RT, и добавляли раствор Ar2-Hal (1 экв.) в диоксане (3 объема) с последующим добавлением раствора K₂CO₃ (4 экв.) в воде (2 объема). Затем температуру увеличивали до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до RT, подвергали водной обработке, и неочищенное соединение очищали нормально-фазовой хроматографией.

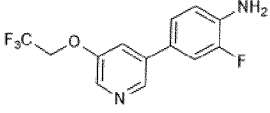
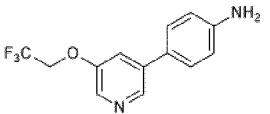
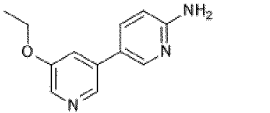
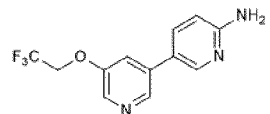
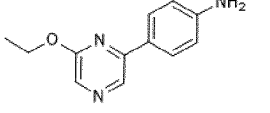
Анилины

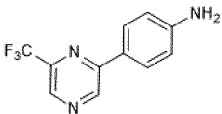
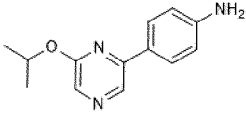
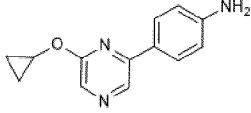
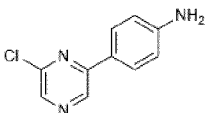
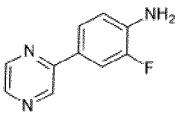
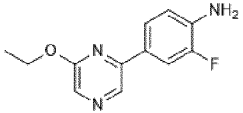
Таблица 14: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методами E, F или G.

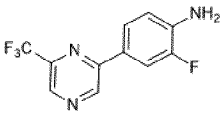
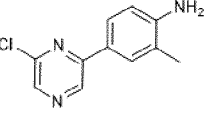
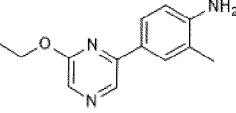
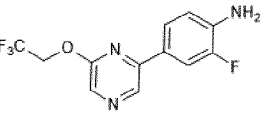
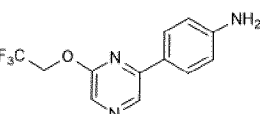
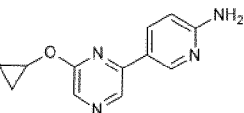
INTD	Название/Структура	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)	Катализатор, Основание, растворитель
INTD1	4-(6-метоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 202, (1,63).	F, 8,61 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94-7,75 (м, 2H), 6,75-6,54 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 3,98 (с, 3H).	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN
INTD2	5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-амин 	Метод [кислая СВЭЖХ], 241, (0,52).	F, 9,52-9,41 (м, 1H), 8,95 (т, J=0,6 Гц, 1H), 8,81 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 6,66 (с, 2H), 6,59 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H).	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , EtOH, толуол

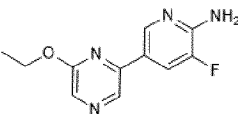
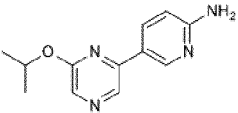
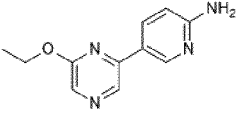
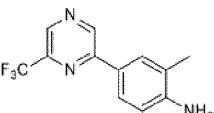
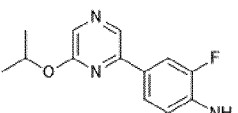
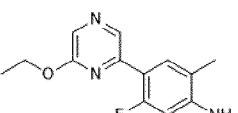
INTD3	3-(4-аминофенил)-5-(дифтор-13-метокси)пиридин 	Метод E, [щелочная ВЭЖХ], 237, (1,05).	8,74-8,66 (м, 1H), 8,36-8,24 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,61-7,15 (м, 1H), 6,72-6,58 (м, 2H), 5,44 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD4	4-(5-этоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 215, (1,05).	8,36 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 6,70-6,62 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,17 (к, J=6,9 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD5	5-(4-аминофенил)никотинитрил 	Метод E, [щелочная ВЭЖХ], 196, (0,89).	9,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,91-8,79 (м, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 6,73-6,57 (м, 2H), 5,49 (д, J=7,0 Гц, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD6	4-(5-фторпиридин-3-ил)анилин 	Метод E, [ВЭЖХ, щелочная], 189, (1,53).	8,69 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,87 (ддд, J=10,9, 2,7, 1,9 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 6,71-6,63 (м, 2H), 5,44 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD7	4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)анилин 	Метод E, [щелочная ВЭЖХ], 239, (1,21).	9,15-9,06 (м, 1H), 8,82-8,72 (м, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 6,74-6,64 (м, 2H), 5,50 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD8	4-(5-хлорпиридин-3-ил)анилин 	Метод E, [щелочная ВЭЖХ], 205, (1,11).	8,79-8,74 (м, 1H), 8,49-8,39 (м, 1H), 8,10-7,98 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 6,72-6,61 (м, 2H), 5,45 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

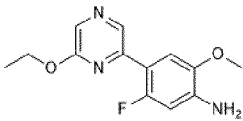
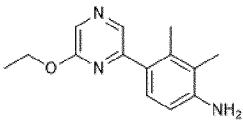
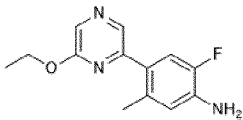
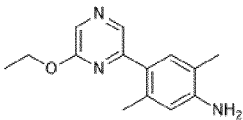
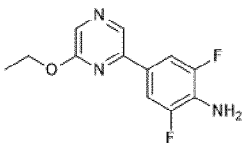
INTD9	4-(6-метилпиридин-3-ил)анилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 185, (1,43).	Е,	8,63 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,23 (дт, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 6,70-6,58 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 2,46 (с, 3H).	Pd 170, K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD10	4-(5-метилпиридин-3-ил)анилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 185, (1,47).	Е,	8,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,74 (тд, J=2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 6,72-6,52 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 2,33 (д, J=0,8 Гц, 3H).	Pd 170, K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD11	4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод [щелочная ВЭЖХ], 229, (1,15).	Е,	8,41-8,30 (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 6,72-6,59 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 4,86-4,69 (м, 1H), 1,37-1,23 (м, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD12	2-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод [щелочная ВЭЖХ], 247, (1,25).	Е,	8,42-8,34 (м, 1H), 8,17-8,06 (м, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 1H), 6,89-6,80 (м, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,90-4,75 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD13	4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторанилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 223, (1,9).	Е,	8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=13,0, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,5, 8,3 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

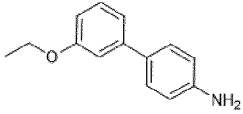
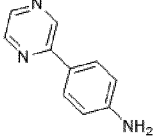
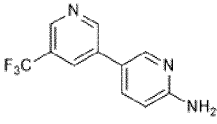
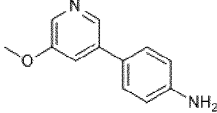
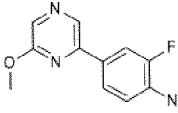
INTD14	2-фтор-4-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 287, (1,26).	8,61-8,50 (м, 1H), 8,31-8,22 (м, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,59-7,47 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 6,93-6,75 (м, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,01-4,88 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD15	4-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 269, (1,18).	8,55-8,41 (м, 1H), 8,29-8,13 (м, 1H), 7,69-7,61 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 6,73-6,61 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 5,02-4,82 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD16	5'-этоксипиридин-3,3'-бипиридин]-6-амин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 216, (0,88).	8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,7, 1,9 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,6, 0,8 Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,18 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD17	5'-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 270, (1,00).	8,57-8,46 (м, 1H), 8,41-8,34 (м, 1H), 8,32-8,23 (м, 1H), 7,88-7,78 (м, 1H), 7,76-7,68 (м, 1H), 6,60-6,50 (м, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,03-4,87 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD18	4-(6-этоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 216, (1,78).	8,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86-7,75 (м, 2H), 6,69-6,59 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 4,43 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H).	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN

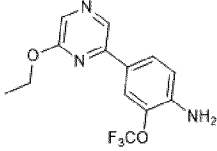
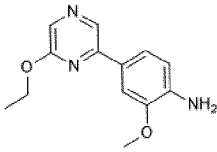
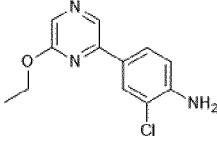
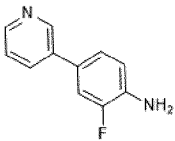
INTD19	4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [кислая ВЭЖХ], 240, (1,92).	9,40 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,99-7,89 (м, 2H), 6,74-6,66 (м, 2H), 5,83 (с, 2H).	Pd(PPh ₃) ₄ , NaHCO ₃ , MeCN
INTD20	4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 230, (1,31).	8,57 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87-7,73 (м, 2H), 6,73-6,56 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 5,45-5,27 (м, 1H), 1,47-1,25 (м, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD21	4-(6-циклопропоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 228, (1,83).	8,19-8,02 (м, 1H), 7,58-7,41 (м, 1H), 7,40-7,22 (м, 2H), 6,21-5,99 (м, 2H), 5,09-4,99 (м, 2H), 3,86-3,73 (м, 1H), 0,37-0,09 (м, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD22	4-(6-хлорпиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 206, (1,75).	9,06 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 6,73-6,62 (м, 2H), 5,79 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD23	2-фтор-4-(пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 190, (0,84).	9,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=2,6, 1,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,86-7,71 (м, 2H), 6,87 (дд, J=9,3, 8,4 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD24	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторанилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 234, (1,31).	8,66 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84-7,63 (м, 2H), 6,93-6,75 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,54-4,34 (м, 2H), 1,47-1,29 (м, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

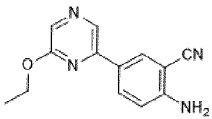
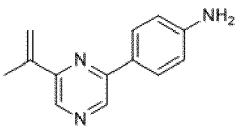
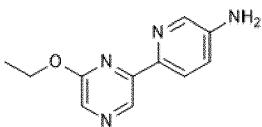
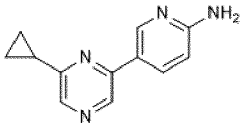
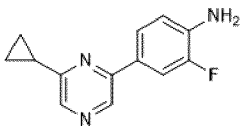
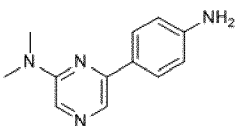
INTD25	2-фтор-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 258, (2,13).	9,46 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 7,88 (дд, J=13,1, 2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD26	4-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метиланилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 220, (1,24).	9,06 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,84-7,65 (м, 2H), 6,78-6,63 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD27	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метиланилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 230, (1,27).	8,60 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80-7,63 (м, 2H), 6,75-6,61 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,51-4,33 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,45-1,31 (м, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD28	2-фтор-4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 288, (1,38).	8,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,94-7,85 (м, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 6,92-6,82 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 5,23-5,09 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD29	4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 270, (1,31).	8,76 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,95-7,84 (м, 2H), 6,73-6,58 (м, 2H), 5,67 (с, 2H), 5,22-5,04 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD30	5-(6-циклопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-амин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 229, (0,98).	8,81-8,64 (м, 2H), 8,18-8,00 (м, 2H), 6,55 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 6,44 (с, 2H), 4,37 (тт, J=6,2, 3,0 Гц, 1H), 0,94-0,69 (м, 4H).	Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , Толуол, EtOH

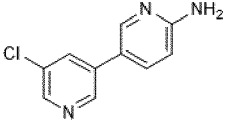
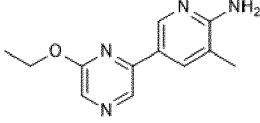
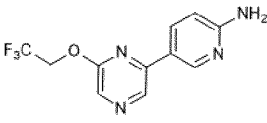
INTD31	5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-амин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 235, (1,73).	8,72 (с, 1H), 8,62-8,57 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (дд, J=12,6, 1,9 Гц, 1H), 6,73 (с, 2H), 4,46 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD32	5-(6-изопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-амин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 232, (1,09).	8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,55 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 5,44-5,28 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,1 Гц, 6H).	Pd(PPh ₃) ₄ , Na ₂ CO ₃ , диоксан
INTD33	5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-амин 	Метод F, [СВЭЖХ, щелочная], 217, (0,98).	8,70 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,10-8,06 (м, 2H), 6,54 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 2H), 4,43 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), Cs ₂ CO ₃ , диоксан
INTD34	2-метил-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [кислая ВЭЖХ], 254 (2,14).	9,40 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 2H), 6,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 2,15 (с, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD35	2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 248 (1,41).	8,64 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82-7,63 (м, 2H), 6,92-6,80 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,45-5,28 (м, 1H), 1,46-1,24 (м, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD36	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-5-фтор-2-метиланилин 	Метод G, [щелочная ВЭЖХ], 248 (1,36).	8,45 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (д, J=14,2 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,43 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

INTD37	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-5-фтор-2-метоксианилин 	Метод [щелочная ВЭЖХ], 264 (1,37).	G, 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J=13,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,45 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD38	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,3-диметиланилин 	Метод [щелочная ВЭЖХ], 244 (1,28).	G, 8,18 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,02 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD39	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фтор-5-метиланилин 	Метод [кислая ВЭЖХ], 248 (2,41).	G, 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,24 (д, J=12,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,38 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD40	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,5-диметиланилин 	Метод [кислая ВЭЖХ], 244 (2,22).	G, 8,26 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,36 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD41	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,6-дифторанилин 	Метод [кислая ВЭЖХ], 252 (2,41).	G, 8,73 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 2H), 5,73 (с, 2H), 4,46 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

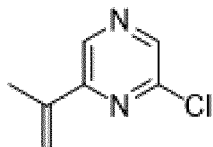
INTD42	3'-этоксидифенил-4-амин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 214 (1,39).	7,37-7,32 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,09 (ддд, J=7,7, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,77 (ддд, J=8,1, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 6,63 (д, J=8,3 Гц, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,07 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,34 (т, J=6,9 Гц, 3H)	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD43	4-(пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [кислая СВЭЖХ], 172 (0,56).	9,05 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,54 (дд, J=2,5, 1,6 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,93-7,77 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 2H), 5,61 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD44	5'-(трифторметил)-[3,3'-бипиридин]-6-амин 	Метод F, [ВЭЖХ, щелочная], 240 (1,59).	9,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,84 (дд, J=2,1, 1,0 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,40-8,33 (м, 1H), 7,90 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,7, 0,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD45	4-(5-метоксипиридин-3-ил)анилин 	Метод E, [кислая СВЭЖХ], 201 (0,91).	8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 3H), 6,71-6,62 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,88 (с, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD46	2-фтор-4-(6-метоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 220 (1,20).	8,68 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,81 (дд, J=13,1, 2,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,90-6,82 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

INTD47	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметокси)анилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 246 (1,99).	F, 8,67 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,93-7,78 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,91 (с, 2H), 4,43 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD48	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метоксианилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 300 (2,38).	F, 8,67 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62-7,46 (м, 2H), 6,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,45 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD49	2-хлор-4-(6-этоксипиразин-2-ил)анилин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 250 (2,26).	F, 8,66 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,85 (с, 2H), 4,44 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD50	2-фтор-4-(пиридин-3-ил)анилин 	Метод [Щелочная ВЭЖХ], 189 (0,90).	E, 8,82 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=8,0, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=13,0, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=8,0, 4,7, 0,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,5, 8,3 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

INTD51	2-амино-5-(6-этоксипиразин-2-ил)бензонитрил 	Метод G, [ВЭЖХ, щелочная], 241 (1,99).	8,70 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13-8,06 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,52 (с, 2H), 4,45 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	(i) PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD52	4-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)анилин 	Метод F, с использованием INTD60 [ВЭЖХ, щелочная], 212, (1,93).	8,93 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,09-6,07 (м, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,45-5,43 (м, 1H), 2,22-2,21 (м, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD53	6-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-3-амин 	Метод [ВЭЖХ, щелочная], 217, (1,60).	8,88 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,06-7,97 (м, 2H), 7,05 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 5,84 (с, 2H), 4,45 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD54	5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-амин 	Метод ЖХ/МС данные отсутствуют	8,82 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,38 (с, 2H), 2,22-2,15 (м, 1H), 1,07-1,01 (м, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD55	4-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-2-фторанилин 	Метод ЖХ/МС данные отсутствуют	8,82 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,74 (дд, J=13,2, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,87 6,82 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,07-0,94 (м, 4H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD56	6-(4-аминофенил)-N, N-диметилпиразин-2-амин 	Метод [щелочная ВЭЖХ], 215, (1,02).	8,22 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 6,67-6,60 (м, 2H), 5,47 (с, 2H), 3,11 (с, 6H).	PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан

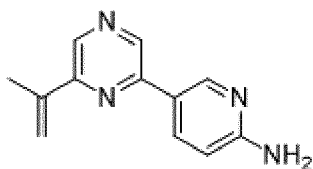
INTD57	5'-хлор-[3,3'- бипиридин]-6-амин 	Метод E, [кислая ВЭЖХ], 205, (0,48).	8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 7,82 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан
INTD58	5-(6-этоксипиразин-2- ил)-3-метилпиридин-2- амин 	Метод G, [кислая СВЭЖХ], 231, (1,07).	8,64 (с, 1H), 8,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 6,21 (с, 2H), 4,44 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).	(i)PdCl ₂ (dppf), KOAc, диоксан, затем (ii)PdCl ₂ (dppf), K ₂ CO ₃ , диоксан
INTD59	5-(6-(2,2,2- трифторэтокси) пиразин-2-ил)пиридин- 2-амин 	Метод F, [щелочная ВЭЖХ], 271, (1,11).	8,84-8,80 (м, 1H), 8,79-8,75 (м, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 8,19-8,12 (м, 1H), 6,62-6,52 (м, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,23-5,06 (м, 2H).	PdCl ₂ (dppf), K ₃ PO ₄ , диоксан

2-Хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин **INTD60**



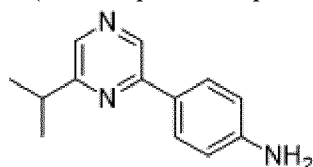
Раствор 2,6-дихлорпиразина (1,0 г, 6,71 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,13 г, 6,72 ммоль) в диоксане (60 мл) обрабатывали 2М K₂CO₃ (aq, 8,4 мл, 16,8 ммоль), затем дегазировали (N₂, 5 минут) и нагревали до 40°C. Добавляли аддукт PdCl₂(dppf)-DCM (274 мг, 0,336 ммоль), и смесь дополнительно дегазировали (N₂, 5 минут) перед нагреванием реакционной смеси до 70°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали остыть до RT, затем обрабатывали 1М HCl (aq, 40 мл) и EtOAc (40 мл). Смесь пропускали через целит, фазы разделяли, и затем водную фазу экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические фазы объединяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали на силикагеле (4 г). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-15% EtOAc/изогексан) с получением 2-хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиразина (1,0 г, 3,75 ммоль, 56% выход) в виде коричневой смолы; Rt 1,96 мин (кислая ВЭЖХ); м/з не наблюдали. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 6,11-6,08 (м, 1H), 5,55-5,52 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 3H).

5-(6-(Проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-амин **INTD61**



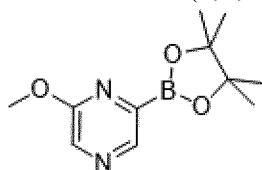
Раствор 2-хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиразина **INTD60** (1 г, 3,75 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (1,65 г, 7,50 ммоль) в диоксане (60 мл) обрабатывали 2М K_2CO_3 (aq, 7,5 мл, 15,00 ммоль), затем дегазировали (N_2 , 5 минут) и нагревали до 40°C. Добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)-DCM$ (0,306 г, 0,375 ммоль), и смесь дополнительно дегазировали (N_2 , 5 минут), и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа. Реакционной смеси давали остыть до RT, затем концентрировали (до приблизительно 10 мл). Затем смесь обрабатывали 1М HCl (aq, 37,5 мл) и EtOAc (40 мл) и фильтровали через целит, элюируя EtOAc (50 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу отбрасывали. Затем водную фазу доводили до pH 10 путем добавления твердого Na_2CO_3 и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фазы объединяли, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали на силикагеле (5 г), и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 30-100% EtOAc/изогексан) с получением 5-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-амин (320 мг, 1,43 ммоль, 38% выход) в виде грязно-белого твердого вещества; Rt 0,98мин (Кислая ВЭЖХ); м/з 213 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 6,12-6,09 (м, 1H), 5,48-5,45 (м, 1H), 2,23 (с, 3H).

4-(6-(пропилпиразин-2-ил)анилин **INTD62**



Раствор 4-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)анилина **INTD52** (380 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрировали, используя H-Cube проточный реактор гидрирования (10% Pd/C, 30×4 мм, полностью водород, 25°C, 1 мл/мин). Реакционную смесь концентрировали с получением 4-(6-изопропилпиразин-2-ил)анилина (296 мг, 1,37 ммоль, 95% выход) в виде оранжевого масла; Rt 1,74 мин (ВЭЖХ, щелочная); м/з 214 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,89-7,82 (м, 2H), 6,68-6,63 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 3,08 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 1,29 (д, J=6,9 Гц, 6H).

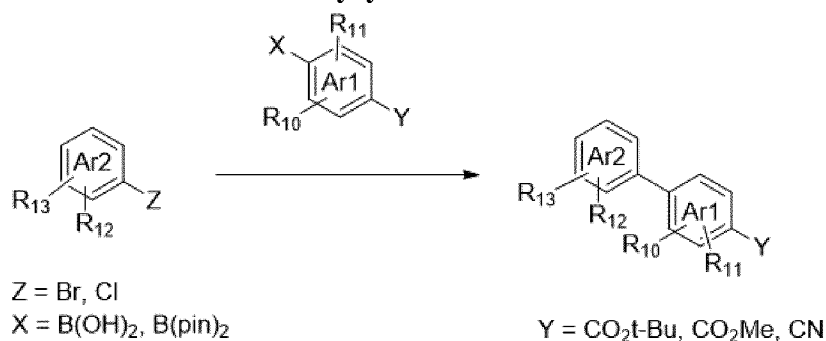
2-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин **INTD63**



К раствору 2-бром-6-метоксипиразина (500 мг, 2,65 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли последовательно Bispin (739 мг, 2,91 ммоль) и KOAc (1,04 г, 10,58 ммоль).

Полученную смесь дегазировали (N_2), и добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (108 мг, 0,132 ммоль). Полученную смесь нагревали при $110^\circ C$ в течение 2,5 часов. Смесь охлаждали до RT, фильтровали через целит, и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г картридж, 0-50% EtOAc/изогексан). Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали водой (3×10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразина (281 мг, 0,845 ммоль, 32% выход) в виде бледного желто-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,41 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,33 (с, 12H).

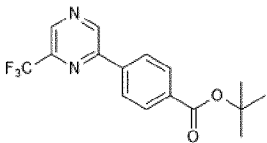
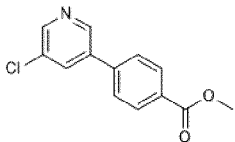
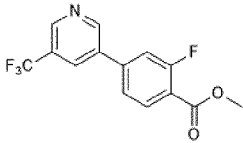
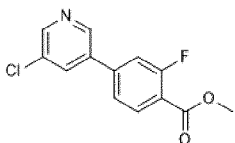
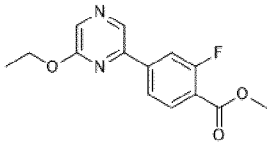
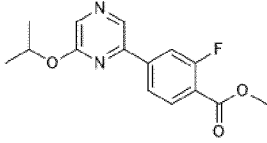
Метод К: Сочетание Сузуки

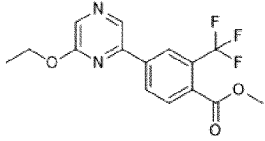
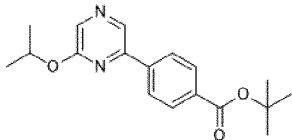
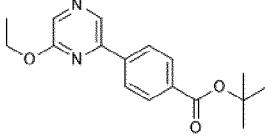


Раствор борной кислоты (1 экв.), арилгалогенид (1,05 экв.) и Cs_2CO_3 (3 экв.) в смеси диоксана (40 объемов) и воды (6 объемов) дегазировали (N_2 , 5 минут). Добавляли $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (5 мол.%), и реакцию дополнительно дегазировали (N_2) перед нагреванием до $90^\circ C$ в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит перед выполнением водной обработки, с последующей очисткой нормально-фазовой хроматографией.

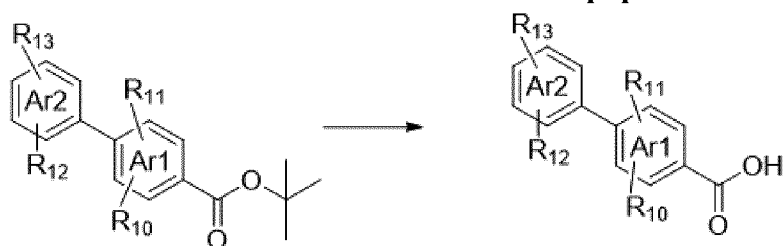
Таблица 15: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом К. Все арилгалогениды являются коммерчески доступными.

INTD	Название/Структура	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з ($M+H$) ⁺ , (Rt/мин)	^1H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO- d_6 , если не указано иное)
INTD64	трет-бутил (трифторметил)пиридин-3-ил)бензоат	Используя Ar2Br, [кислая ВЭЖХ], 324 (2,78).	9,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,03 (дд, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,61-8,41 (м, 1H), 8,22-7,83 (м, 4H), 1,58 (с, 9H).

INTD65	трет-бутил (трифторметил)пиразин-2-ил)бензоат 	4-(6-	Используя Ag ₂ Cl, [кислая ВЭЖХ], без ионизации (2,83).	9,70 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,40-8,30 (м, 2H), 8,12-8,03 (м, 2H), 1,59 (с, 9H).
INTD66	метил (5-хлорпиридин-3-ил)бензоат 	4-(5-хлорпиридин-3-	Используя Ag ₂ Cl, [кислая ВЭЖХ], 247 ³⁵ Cl изотоп, (2,20).	8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,10- 8,01 (м, 2H), 8,00-7,89 (м, 2H), 3,89 (с, 3H).
INTD67	метил (трифторметил)пиридин-3-ил)бензоат 	2-фтор-4-(5-	Используя Ag ₂ Cl [кислая ВЭЖХ], 300 (2,30).	¹ H ЯМР не регистрировали.
INTD68	метил 4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторбензоат 	4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-	Используя Ag ₂ Br [кислая ВЭЖХ], 266 ³⁵ Cl изотоп (2,20).	¹ H ЯМР не регистрировали.
INTD69	метил 4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензоат 	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-	Используя Ag ₂ Cl, [кислая СВЭЖХ], 277 (1,53).	8,94 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12-8,08 (м, 2H), 8,04-8,00 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTD70	метил изопропоксипиразин-2-ил)бензоат 	2-фтор-4-(6-	Используя Ag ₂ Cl, [кислая СВЭЖХ], 291 (1,63).	8,91 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,13-7,94 (м, 3H), 5,43 (гепт., J=6,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 1,39 (д, J=6,2 Гц, 6H).

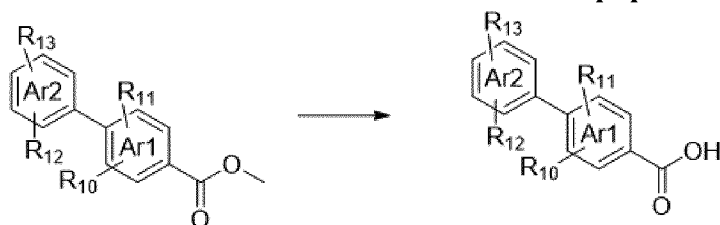
INTD71	метил 4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметил)бензоат 	Используя Ar2Cl, [кислая СВЭЖХ], 327 (2,59)	9,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56-8,52 (м, 2H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,58-4,41 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTD72	<i>трет</i> -бутил изопропоксипиразин-2-ил)бензоат 	Используя Ar2Cl, [кислая СВЭЖХ], 315 (1,97).	8,86 (с, 1H), 8,30-8,21 (м, 3H), 8,06-8,02 (м, 2H), 5,41 (гепт., J=6,2 Гц, 1H), 1,58 (с, 9H), 1,40 (д, J=6,2 Гц, 6H).
INTD73	<i>трет</i> -бутил 4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензоат 	Используя Ar2Cl, [кислая ВЭЖХ], 301 (2,89).	8,87 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26-8,22 (м, 2H), 8,06-7,98 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,57 (с, 9H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Метод L: Снятие защиты со сложного эфира с помощью TFA



Раствор сложного эфира (1 экв.) в DCM (20 объемов) обрабатывали TFA (10 экв.) и перемешивали при RT в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с MeOH и MeCN. Никакую дополнительную очистку не выполняли.

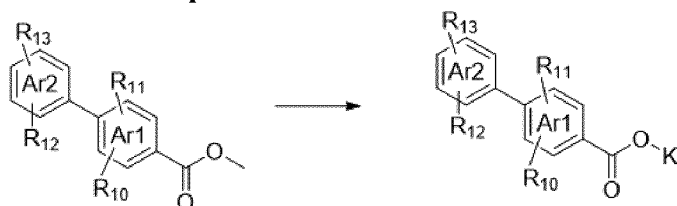
Метод M: Снятие защиты со сложного эфира с помощью основания



Раствор сложного эфира (1 экв.) в смеси THF/MeOH (4/1 объем) обрабатывали LiOH (2,2-6 экв.) и перемешивали при температуре от RT до 50°C в течение от 3 до 18 часов. Органические растворители удаляли под вакуумом, затем подкисляли, используя 1 M HCl, и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Продукты использовали непосредственно на следующем этапе без

дополнительной очистки.

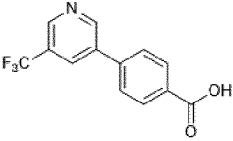
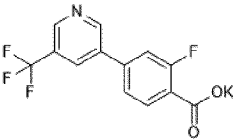
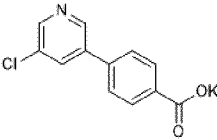
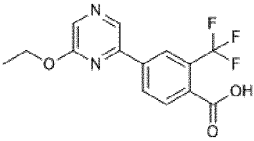
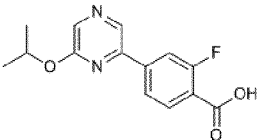
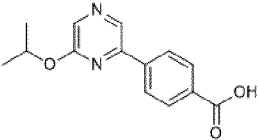
Метод N: Образование соли калия

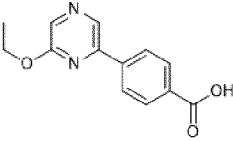


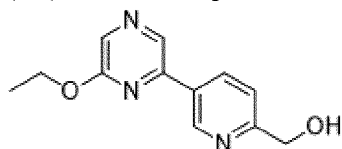
Раствор сложного эфира (1 экв.) в THF (4 объема) обрабатывали TMSOK (1 экв.) и перемешивали при RT в течение 2 часов перед фильтрованием реакционных смесей и промывкой изогексанами. Продукты использовали непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.

Таблица 16: Приведенные ниже промежуточные соединения получали в соответствии с методом L-N.

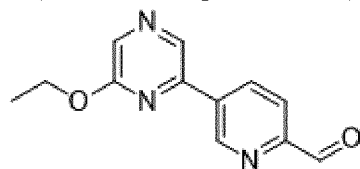
INTD	Название/Структура	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з (M+H) ⁺ , (Rt/мин)	¹ H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO-d ₆ , если не указано иное)
INTD74	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензойная кислота 	Метод M, с использованием INTD69, [кислая ВЭЖХ], 263 (2,07).	13,40 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,12-8,03 (м, 2H), 8,03-7,92 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTD75	4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензойная кислота 	Метод L, с использованием INTD65, [кислая СВЭЖХ], 269 (1,33).	13,25 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,42-8,20 (м, 2H), 8,20-8,00 (м, 2H).
INTD76	калия 4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторбензоат 	Метод N с использованием INTD68, [кислая ВЭЖХ], 251 ³⁵ Cl изотоп, ионы в виде свободной кислоты, (1,88).	8,91-8,85 (м, 1H), 8,63-8,54 (м, 1H), 8,30-8,20 (м, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,49-7,34 (м, 2H).

INTD77	4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензойная кислота 	Метод L с использованием INTD64 , [кислая ВЭЖХ], 268 (2,01).	с 13,12 (с, 1H), 9,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,03 (дд, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,13-8,04 (м, 2H), 8,04-7,86 (м, 2H).
INTD78	калия 2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензоат 	Метод N с использованием INTD67 [кислая ВЭЖХ], 286 ионы в виде свободной кислоты, (2,01).	с 9,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,64 -7,45 (м, 3H).
INTD79	калия 4-(5-хлорпиридин-3-ил)бензоат 	Метод N с использованием INTD66 , [кислая СВЭЖХ], 234 ³⁵ Cl изотоп, ионы в виде свободной кислоты, (1,18).	с 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,23 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,95-7,86 (м, 2H), 7,72-7,55 (м, 2H).
INTD80	4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметил)бензойная кислота 	Метод M с использованием INTD71 , [кислая СВЭЖХ], 313 (2,30)	с 13,75 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,52-8,46 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).
INTD81	2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензойная кислота 	Метод M с использованием INTD70 , [кислая ВЭЖХ], 277 (2,24).	с 13,53 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08-7,87 (м, 3H), 5,43 (гепт., J=6,2 Гц, 1H), 1,39 (д, J=6,2 Гц, 6H).
INTD82	4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензойная кислота 	Метод L, с использованием INTD72 , [кислая СВЭЖХ], 259 (1,40).	с 13,13 (с, 1H) 8,87 (с, 1H), 8,27-8,20 (м, 3H), 8,09-8,05 (м, 2H), 5,43 (р, J=6,2 Гц, 1H), 1,40 (д, J=6,2 Гц, 6H).

INTD83	4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензойная кислота 	Метод L, с использованием INTD73 , [кислая СВЭЖХ], 245 (1,29)	13,15 (очень уш. с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,29-8,22 (м, 2H), 8,11-8,01 (м, 2H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H).
---------------	--	--	--

(5-(6-Этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)метанол **INTD84**

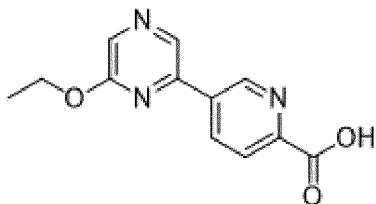
Суспензию (5-бромпиридин-2-ил)метанола (1,00 г, 5,32 ммоль), Bispin (1,5 г, 5,91 ммоль) и KOAc (1,6 г, 16,0 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 30°C затем дегазировали (N₂). Добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,217 г, 0,266 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 40°C, после чего добавляли 2-хлор-6-этоксипиразин (900 мг, 5,68 ммоль), Cs₂CO₃ (3,47 г, 10,6 ммоль) и воду (5 мл). Смесь дегазировали (N₂), затем добавляли PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,217 г, 0,266 ммоль), и смесь снова дегазировали (N₂). Затем реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь частично концентрировали (до приблизительно 5 мл), затем экстрагировали водой (20 мл) и EtOAc (50 мл) и пропускали через целит, элюируя с EtOAc (20 мл). Затем фазы разбавляли водой (20 мл) и разделяли на части. Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали на силикагеле (5 г). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (40 г картридж, 0-100% EtOAc/изогексаны) с получением (5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)метанола (675 мг, 2,86 ммоль, 54% выход) в виде коричневого твердого вещества. Rt 1,24 мин (ВЭЖХ, кислая); м/з 232 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27-9,09 (м, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,53 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,50 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H).

5-(6-Этоксипиразин-2-ил)пиколинальдегид **INTD85**

Раствор (5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)метанола **INTD84** (375 мг, 3,18 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) обрабатывали диоксидом марганца (3 г, 34,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при RT, затем фильтровали через целит и концентрировали на силикагеле (4 г). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (24 г картридж, 0-100% EtOAc/изогексаны) с получением 5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинальдегида (309 мг, 1,32 ммоль, 42% выход) в виде бесцветного твердого

вещества. Rt 1,85 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 230 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 9,55 (дд, $J=2,2, 0,9$ Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,73 (ддд, $J=8,1, 2,2, 0,8$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,08 (дд, $J=8,1, 0,9$ Гц, 1H), 4,53 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколиновая кислота **INTD86**

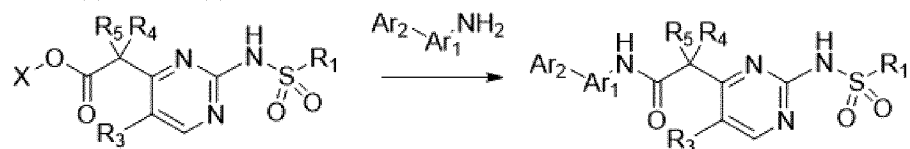


Раствор 5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинальдегида **INTD85** (302 мг, 1,32 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали оксоном (1,02 г, 1,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и фильтровали. Затем фильтрат экстрагировали EtOAc (10 мл) и нагревали до 40°C с получением свободнотекущей суспензии. Суспензию обрабатывали путем добавления по каплям изогексанов (10 мл), охлаждали до RT и фильтровали с получением 5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколиновой кислоты (240 мг, 0,93 ммоль, 71% выход) в виде бесцветного твердого вещества. Rt 1,45 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 246 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 13,31 (с, 1H), 9,46-9,38 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,64 (дд, $J=8,1, 2,3$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (дд, $J=8,1, 0,8$ Гц, 1H), 4,51 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,42 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Примеры приготовления

Образование амида

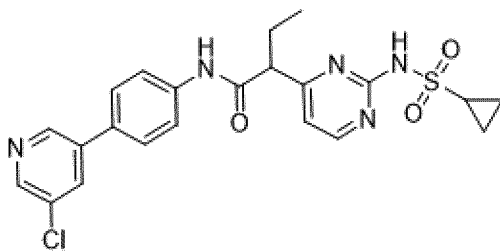
Метод 1: Амидное сочетание с использованием HATU



К перемешиваемой суспензии кислоты или соли калия (1 экв., X= H или K) и DIPEA (6 экв.) в DMF (15 об.) добавляли анилин (1 экв.) и HATU (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов, затем концентрировали под вакуумом. Добавляли MeOH и 2M NaOH (aq). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали под вакуумом. Водную фазу подкисляли до pH 6, используя 1M HCl (aq), и продукт экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом.

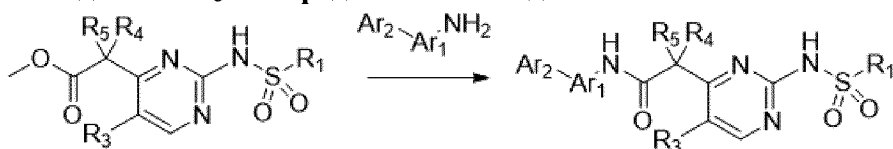
Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно- или нормально-фазовой хроматографии или их комбинацией.

N-(4-(5-Хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид **P1**



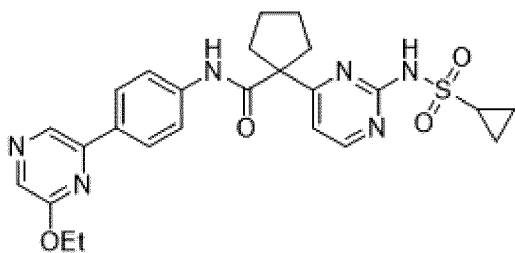
4-(5-хлорпиридин-3-ил)анилин **INTD8** (0,117 г, 0,573 ммоль) и HATU (0,327 г, 0,859 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата калия **INTC37** (0,265 г, 0,573 ммоль) и DIPEA (0,60 мл, 3,44 ммоль) в DMF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал растворяли в MeOH (20 мл), и добавляли 2M NaOH (aq) (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали под вакуумом. Водную фазу подкисляли до pH 6, используя 1M HCl (aq) (40 мл), и продукт экстрагировали DCM (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили (фазовый сепаратор) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с последующей обращенно-фазовой флэш-хроматографией C18 (5-75% MeCN/водный раствор 0,1% муравьиной кислоты) с получением N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамида (0,158 г, 0,318 ммоль, 56% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 1,36 min; m/z 472 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63-8,48 (м, 2H), 8,22 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,71 (м, 4H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,31-3,24 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,16-1,04 (м, 2H), 1,03-0,84 (м, 5H).

Метод 2: AlMe₃-опосредованное амидное сочетание из сложного эфира



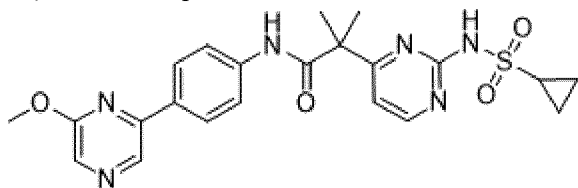
В охлажденный льдом раствор анилина (2 экв.) в толуоле (40 объемов) добавляли AlMe₃ (2,0 M в гептане, 2 экв.). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, затем при RT в течение 10 минут. В этот раствор добавляли сложный эфир (1 экв.) одной порцией, и полученную смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно гасили путем добавления MeOH (10 объемов). После перемешивания в течение 20 мин смесь разбавляли в смеси DCM/MeOH (10 объемов), фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали обращенно- или нормально-фазовой хроматографией.

1-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)циклопентанкарбоксамид **P2**



В охлажденный льдом раствор 4-(6-этоксипиразин-2-ил)анилина **INTD18** (0,099 г, 0,461 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли AlMe_3 (2,0 М в толуоле) (0,307 мл, 0,615 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, затем при RT в течение 20 минут. В этот раствор добавляли метил 1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)циклопентанкарбоксилат **INTC29** (0,1 г, 0,307 ммоль) одной порцией, и полученную смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь осторожно гасили путем добавления MeOH (2 мл). После перемешивания в течение 20 мин смесь разбавляли в MeOH (50 мл), фильтровали через целит (5 г), и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией C_{18} (25-75% MeCN /вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)циклопентанкарбоксамида (0,053 г, 0,099 ммоль, 32% выход) в виде белого твердого вещества. R_t 1,59 мин (СВЭЖХ, кислая); m/z 509 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+); ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,33 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,62-8,46 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,00 (м, 2H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,17-6,96 (м, 1H), 4,56-4,37 (м, 2H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,51-2,40 (м, 2H), 2,25-2,09 (м, 2H), 1,82-1,60 (м, 4H), 1,46-1,34 (м, 3H), 1,12-0,99 (м, 2H), 0,95-0,80 (м, 2H).

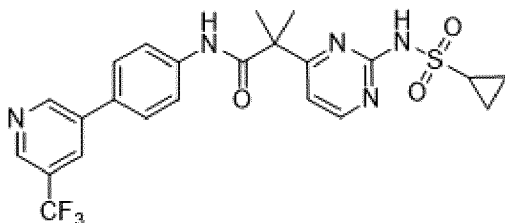
2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропаноамид **P3**



4-(6-Метоксипиразин-2-ил)анилин **INTD1** (101 мг, 0,501 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору AlMe_3 (2М в гептане) (0,33 мл, 0,668 ммоль) в толуоле (4 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, затем при RT в течение 10 минут. Метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат **INTC21** (100 мг, 0,334 ммоль) добавляли одной порцией и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно гасили путем добавления MeOH (10 мл). После перемешивания в течение 20 мин смесь разбавляли смесью DCM/MeOH (10 мл, 1:1), фильтровали через целит, и растворитель удаляли, получая оранжевое масло. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-100% EtOAc /изогексан) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-

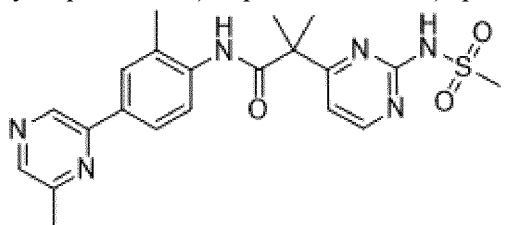
метилпропанамида (37 мг, 0,077 ммоль, 23% выход) в виде бледно-бежевого твердого вещества. Rt 2,03 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 469 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,27 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14-8,04 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,25-3,18 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,85-0,74 (м, 2H).

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)пропанамида **P4**



В охлажденный льдом раствор 4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)анилин **INTD7** (0,119 г, 0,501 ммоль) в толуоле (4 мл) и THF (2 мл) добавляли AlMe₃ (2,0 М в гептане) (0,334 мл, 0,668 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, затем при RT в течение 10 мин. В этот одной порцией раствор добавляли метил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропаноат **INTC21** (0,1 г, 0,334 ммоль), и полученную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 2 часов в герметично закрытом сосуде. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно гасили путем добавления MeOH. После перемешивания в течение 20 мин смесь разбавляли в смеси DCM/MeOH, фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией C 18 (5-75% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(5-(трифторметил)-пиридин-3-ил)фенил)пропанамида (0,109 г, 0,205 ммоль, 61% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 2,17 (кислая ВЭЖХ); m/z 506 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,28 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,28-9,11 (м, 1H), 8,98-8,84 (м, 1H), 8,68-8,54 (м, 1H), 8,50-8,37 (м, 1H), 7,95-7,71 (м, 4H), 7,28-7,12 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,13-0,95 (м, 2H), 0,91-0,69 (м, 2H).

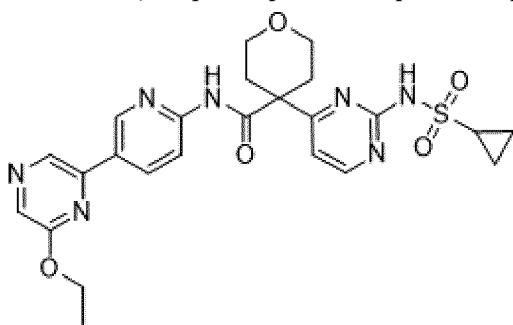
2-Метил-N-(2-метил-4-(6-метилпиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамида **P5**



В охлажденный льдом раствор 4-(6-хлорпиразин-2-ил)-2-метиланилина **INTD26** (0,549 ммоль, 121 мг) в толуоле (2 мл) добавляли AlMe₃ (0,55 мл, 1,098 ммоль, 2,0 М в гептане). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин затем при RT в течение 10 мин. В этот раствор одной порцией добавляли метил 2-метил-2-(2-

(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропаноат **INTC19** (100 мг, 0,366 ммоль), и полученную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли 1М HCl (5 мл), и остаток экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический экстракт пропускали через фазовый сепаратор, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией C 18 (0-100% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-метил-N-(2-метил-4-(6-метилпиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид (78,9 мг, 0,170 ммоль, 47% выход) в виде грязно-белого твердого вещества. Rt 1,74 (ВЭЖХ, кислая); м/з 441 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,35 (с, 1H), 9,07-8,99 (м, 2H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,62 (с, 6H).

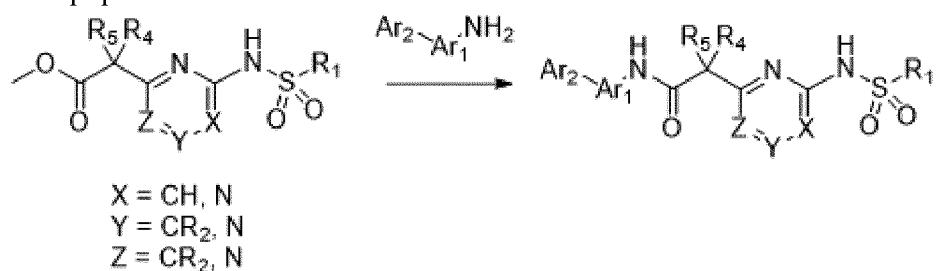
4-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид **P115**



К раствору 5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-амин **INTD33** (0,14 г, 0,66 ммоль) в толуоле (3,0 мл, 28,2 ммоль) при 0°C добавляли AlMe₃ (0,66 мл, 1,32 ммоль, 2,0 М в гептане). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0°C, затем 10 мин при RT. Добавляли одной порцией метил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат **INTC53** (0,15 г, 0,44 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 95°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М HCl (5 мл) и разбавляли EtOAc (10 мл). Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали, используя дополнительно EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (0,022 г, 0,040 ммоль, 9% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 1,31 мин (СВЭЖХ, кислая); м/з 526 (M+H)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,09-1,03 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H).

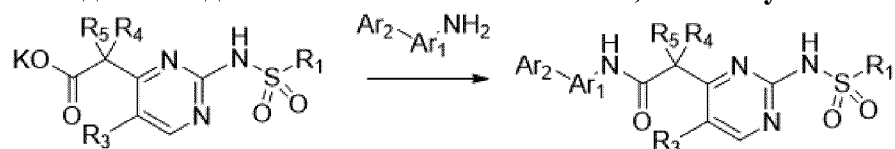
Метод 2b: DABAlMe₃, опосредованная реакция сочетания получения амида из

сложного эфира



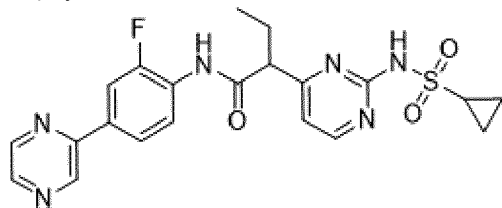
К раствору сложного эфира (1 экв.) и анилина (1,5 экв.) в толуоле (30 объемов) добавляли DABAL-Me₃ (1,5 экв.), и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили, осторожно добавляя 1 М HCl (aq, 20 объемов). Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×20 объемов). Объединенные органические слои промывали 1 М HCl (aq, 2×10 объемов), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно- или нормально-фазовой хроматографией.

Метод 3: Амидное сочетание из соли калия, используя ТЗР



К перемешиваемому раствору амина (1,1 экв.) и 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата калия (1 экв.) в DMF (16 объемов) добавляли пиридин (10 экв.) и затем ТЗР (50 мас.% в DMF, 2 экв.). Полученную реакцию смесь перемешивали при RT в течение 24 часов. Неочищенную реакцию смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли NH₄Cl (нас. aq) и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор), и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали обращенно- или нормально-фазовой хроматографией.

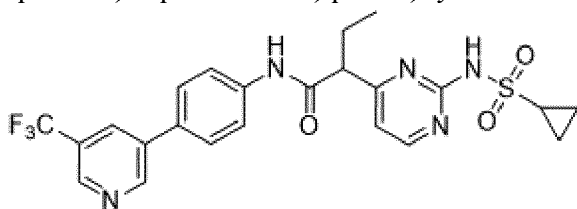
2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)бутанамид **P6**



ТЗР (50 мас.% в DMF) (1,120 мл, 1,546 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-фтор-4-(пиразин-2-ил)анилин **INTD23** (154 мг, 0,773 ммоль), 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата калия **INTC37** (250 мг, 0,773 ммоль) и пиридина (0,313 мл, 3,87 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Добавляли воду (5 мл), и заново образованный преципитат фильтровали. Продукт извлекали путем растворения в DCM (10 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ

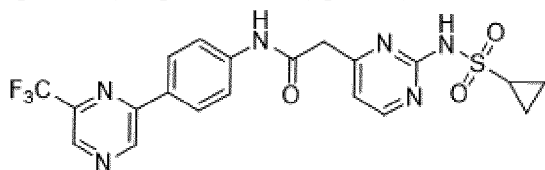
(20-50% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)бутанамида (32 мг, 0,069 ммоль, 9% выход) виде бесцветного порошка. Rt 1,15 мин (кислая СВЭЖХ); m/z 457 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,12-8,03 (м, 2H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,16-1,07 (м, 2H), 1,03-0,93 (м, 5H).

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)бутанамида **P7**



ТЗР (50 мас.% в DMF) (0,78 мл, 1,082 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата калия **INTC37** (250 мг, 0,541 ммоль) и 4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)анилина **INTD7** (129 мг, 0,541 ммоль) в пиридине (0,13 мл, 1,623 ммоль) и DMF (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Неочищенную реакционную смесь разбавляли насыщенным NH₄Cl (aq) (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM), затем обращенно-фазовой флэш-хроматографией C 18 (15-75% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)бутанамида (19 мг; 0,036 ммоль; 7% выход). Rt 1,44 (СВЭЖХ, кислая); m/z 506 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,25 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,94-8,92 (м, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,45-8,42 (м, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,79-7,75 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,13-1,06 (м, 2H), 1,01-0,89 (м, 5H).

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид **P8**



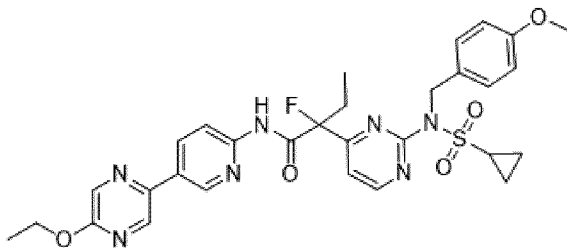
ТЗР (50 мас.% в DMF) (0,343 мл, 0,474 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетата калия **INTC39** (100 мг, 0,237 ммоль), 4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)анилина **INTD19** (56,7 мг, 0,237 ммоль)

и пиридина (0,096 мл, 1,185 ммоль) в DMF (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 18 часов. Добавляли воду (5 мл), и заново образованный преципитат фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH в DCM) с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)фенил)ацетамида (10 мг, 0,021 ммоль, 9% выход) в виде желтого порошка. Rt 1,31 мин (СВЭЖХ, кислая); m/z 479 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) наблюдаемая в виде смеси таутомеров δ 12,81 (с, 1H, основн.), 11,24 (с, 1H, основн.), 10,95 (с, 1H, минорн.), 10,58 (с, 1H, основн.), 10,09 (с, 1H, минорн.), 9,58 (с, 1H, основн.), 9,57 (с, 1H, минорн.), 9,09 (с, 1H, основн.), 9,06 (с, 1H, основн.), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 8,24-8,13 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,85-7,79 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,18 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 6,95 (д, J=7,5 Гц, 1H, минорн.), 5,89 (д, J=7,5 Гц, 1H, минорн.), 5,06 (с, 1H, минорн.), 3,89 (с, 2H, основн.), 3,28-3,22 (м, 1H, основн.), 2,73-2,65 (м, 1H, минорн.), 1,13-0,90 (м, 2×4H, основн. и минорн.).

Метод 4: Амидное сочетание из соли лития, используя ТЗР

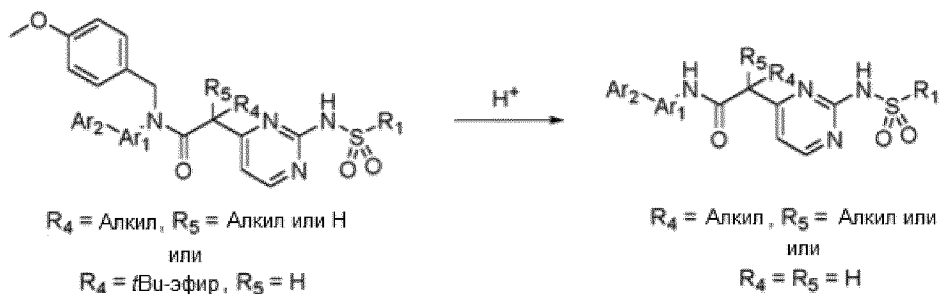
N-(5-(6-Этоксипиазин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамида **INTC51**



К раствору 2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутаноата лития **INTC50** (0,50 г, 1,17 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли 5-(6-этоксипиазин-2-ил)пиридин-2-амин **INTD33** (0,30 г, 1,40 ммоль) с последующим добавлением пиридина (0,57 мл, 7,01 ммоль) и ТЗР (50 мас.% в DMF) (1,69 мл, 2,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов затем нагревали до RT в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и дополнительно добавляли ТЗР (50 мас.% в DMF) (0,5 мл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем при RT в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли нас. NH₄Cl (aq, 45 мл) и полученный преципитат выделяли фильтрованием, промывали водой (2×20 мл). Полученный желтый преципитат растворяли в DCM (30 мл) и MeOH (30 мл) и концентрировали на силикагеле. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (24 г колонка, 0-60% EtOAc/изогексан) с получением *N*-(5-(6-этоксипиазин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамида (0,274 г, 0,433 ммоль, 37% выход) в виде бесцветного масла. Rt 1,84 мин (СВЭЖХ, кислая); m/z 622 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,88-8,81 (м, 2H), 8,52 (дд, J=8,7,

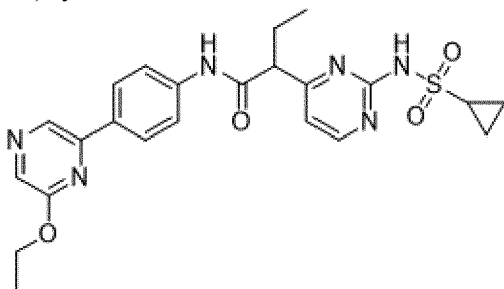
2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 6,81-6,74 (м, 2H), 5,20-5,08 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,14-1,06 (м, 1H), 1,10-0,97 (м, 2H), 0,96-0,92 (м, 1H), 0,89 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Метод 5: Образование NH-амида через снятие защиты с амида и/или декарбоксилирование



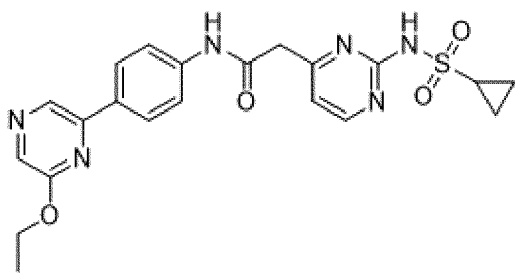
К раствору защищенного амида в DCM добавляли смесь TFA (88 экв.) и трифлатной кислоты (1-6 экв.), и смесь оставляли перемешиваться при RT в течение 18-36 часов и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали помощью колоночной хроматографии на силикогеле или обращенно-фазовой хроматографии.

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид **P105**



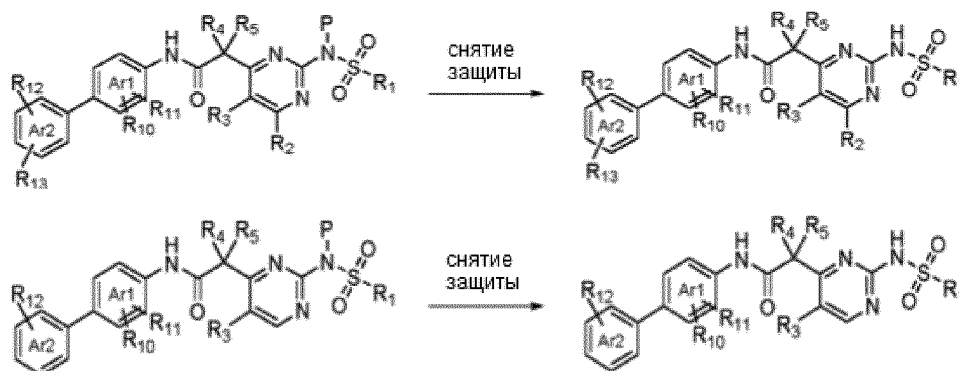
Раствор 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-N-(4-метоксибензил)бутаномида **INTC46** (0,18 г, 0,299 ммоль) в смеси TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Реакцию нагревали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли трифлатную кислоту (0,027 мл, 0,299 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и затем разбавляли в 1 N HCl (aq) (20 мл). Водную фазу экстрагировали DCM (3×20 мл), сушили (фазовый сепаратор) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией C 18 (24 г колонка, 5-75% MeCN/вода 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутаномида (0,02 г, 0,041 ммоль, 14% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 2,23 мин (кислая ВЭЖХ); 483 (M+H)⁺ (ES⁺).

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид **P18**

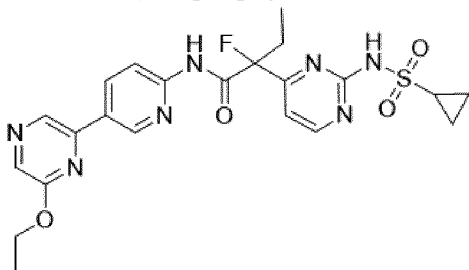


К раствору *трет*-бутил 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-((4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)(4-метоксибензил)амино)-3-оксoproпаноата **INTC47** (0,1 г, 0,148 ммоль) в смеси TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (20 мл) добавляли трифлатную кислоту (0,039 мл, 0,445 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 18 часов. Дополнительно добавляли трифлатную кислоту (0,039 мл, 0,445 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение дополнительных 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-10% MeOH/DCM,) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамида (0,03 г, 0,063 ммоль, 42% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Rt 1,98 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 455 (M+H)⁺ (ES⁺).

Метод 6: Снятие защиты с сульфонамида



2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид **P112**



TFA (0,28 мл, 3,70 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(*N*-(4-метоксибензил)циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамида **INTC51** (115мг, 0,185 ммоль) в DCM (10 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный

продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамида (77 мг, 0,15 ммоль, 81% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 2,28 мин (ВЭЖХ, кислая); m/z 502 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 10,60 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,49 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,38-3,27 (м, 1H), 2,44-2,29 (м, 2H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,20-0,92 (м, 7H).

Рацемат P112 разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием колонки Diacel Chiralpak IC (20% EtOH в [4:1 гептан:хлороформ (0,2% TFA):]) с получением:

P112 энантиомер 1. Stereoхимия продукта не определена (P113)

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамида; Rt 2,28 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 502 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 10,60 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,49 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,39-3,26 (м, 1H), 2,54-2,43 (м, 1H), 2,41-2,28 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,22-0,89 (м, 7H).

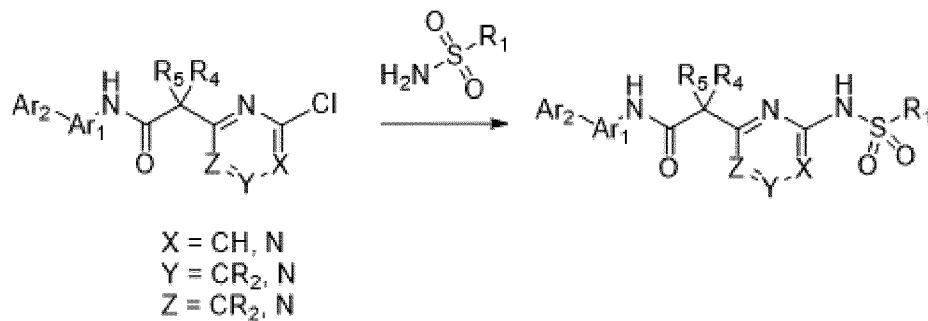
Продукт анализировали методом IC3, хиральной ВЭЖХ; Rt=10,47 минут, 100% ee при 254 нм.

P112 Энантиомер 2. Stereoхимия продукта не определена (P114)

2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-*N*-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамида; Rt 2,28 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 502 ($M+H$)⁺ (ES⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,50 (с, 1H), 10,60 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 9,11 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,53 (дд, $J=8,7, 2,5$ Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,49 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,39-3,25 (м, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,25-0,88 (м, 7H).

Продукт анализировали методом IC3, хиральной ВЭЖХ; Rt=14,24 минут, 100% ee при 254 нм.

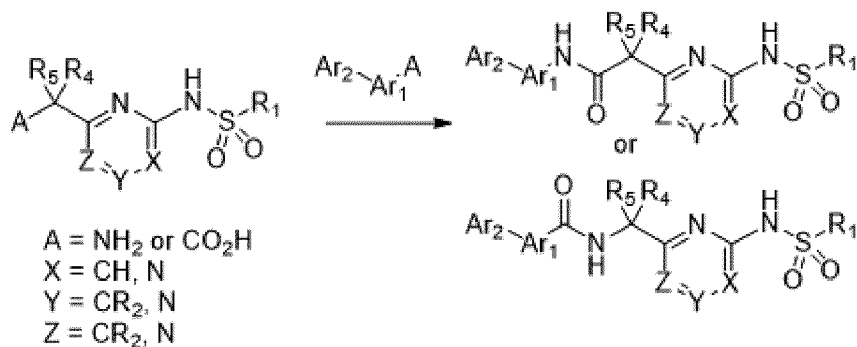
Метод 7: Сульфонилирование из ароматического хлорида



2-Хлор-гетероароматическое промежуточное соединение (1 экв.), сульфонамид (1,2 экв.) и основание (2 экв.) растворяли в диоксане (40 объемов). Смесь дегазировали (под вакуумом и заполняли N₂×3), затем добавляли катализатор (10 мол.%). Полученную смесь

нагревали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до RT, разбавляли нас. NH_4Cl (aq, 80 объемов) и DCM (80 объемов). Фазы разделяли и затем водную фазу экстрагировали DCM (2×80 объемов). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии или растиранием, используя подходящий растворитель.

Метод 8: Амидное сочетание с использованием 1-хлор-*N, N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амина



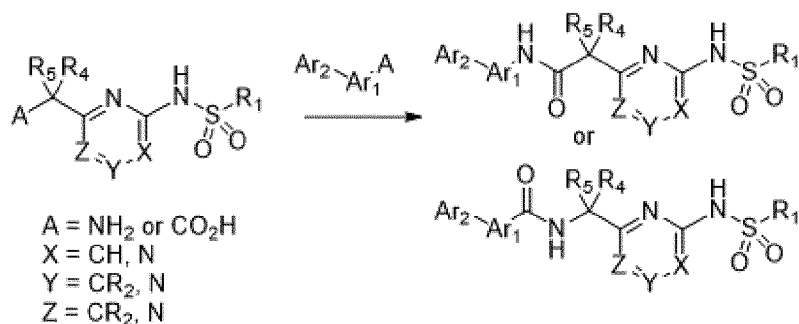
1-Хлор-*N, N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (2 экв.) добавляли к раствору карбоновой кислоты (1 экв.) в DCM (20 объемов). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в DCM (20 объемов) перед добавлением пиридина (2 мл) последующим добавлением подходящего амина (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 2 часов. Выполняли водную обработку и неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии, обращенно-фазовой хроматографии или растиранием из подходящего растворителя.

Метод 9: Получение ArBr реакцией Сузуки



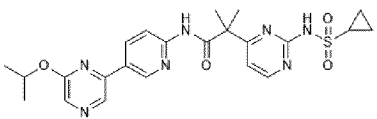
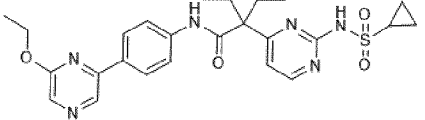
К суспензии Ar1-Br (1 экв.) в диоксане (10 объемов) добавляли арилборную кислоту или сложный эфир (1 экв.) и раствор K_2CO_3 (2 экв.) в воде (5 объемов). Полученную суспензию дегазировали (N_2 , 5 минут). Добавляли аддукт $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ или другой подходящий катализатор (10 мол.%) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до RT. Выполняли водную обработку и неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии, обращенно-фазовой хроматографии или растиранием из подходящего растворителя.

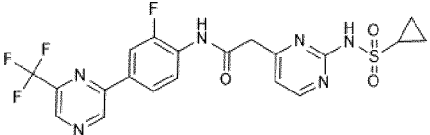
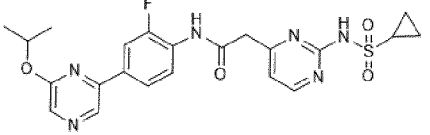
Метод 10: ТЗР со свободной кислотой

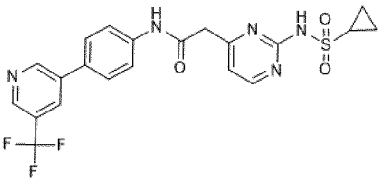


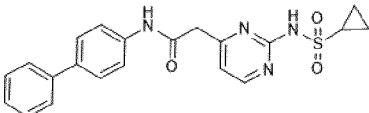
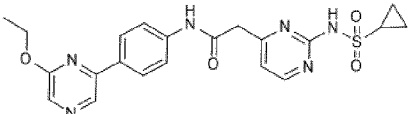
К перемешиваемому раствору амина (1,1 экв.) и карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (16 объемов) добавляли пиридин (10 экв.) и затем ТЗР (50 мас.% в DMF, 2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при RT в течение 24 часов. Неочищенную реакционную смесь концентрировали под вакуумом, затем разбавляли NH_4Cl (нас. аq) и экстрагировали DCM. Объединенные органические экстракты сушили (фазовый сепаратор) и растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали обращенно- или нормально-фазовой хроматографией.

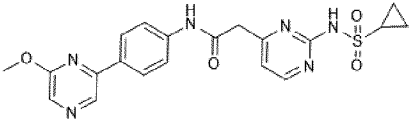
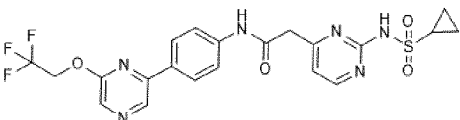
Таблица 17: Способы получения и характеристические данные примеров P9-P115, P117-P225

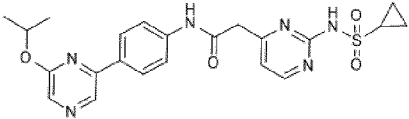
Р	Название/Структура (Все примеры, содержащие хиральные центры, являются рацематами, если не указано иное)	Метод синтеза, [ЖХ/МС метод], м/з ($\text{M}+\text{H}^+$), (RT/мин)	^1H ЯМР Данные химического сдвига (DMSO- d_6 , если не указано иное)
P9	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-N-(5-(6- изопропоксипиразин-2- ил)пиридин-2-ил)-2- метилпропанамида 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD32 [кислая ВЭЖХ], 498, (2,28)	11,23 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 9,03-8,97 (м, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53-8,42 (м, 1H), 8,25-8,16 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,46-5,34 (м, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,40-1,37 (м, 6H), 1,04- 0,98 (м, 2H), 0,81-0,74 (м, 2H).
P10	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиримидин-4-ил)-N-(4-(6- этоксипиразин-2-ил) фенил)-2-этилбутанамида 	Метод 2 с использованием INTC27 и INTD18, [кислая СВЭЖХ], 511, (1,57)	11,27 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,14 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,12 (к, J=7,6 Гц, 4H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,80-0,66 (м,

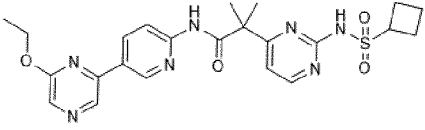
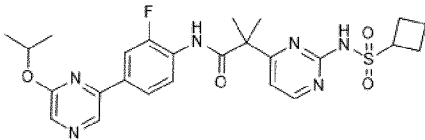
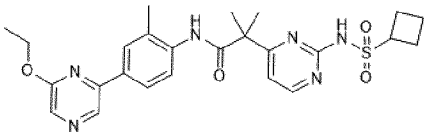
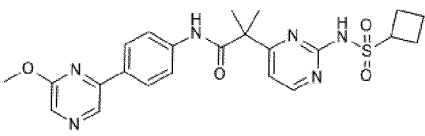
			8H).
P11	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 и INTD25, [кислая ВЭЖХ], 497, (2,09)	12,77 (с, 1H, минорн.), 11,24 (с, 1H, основн.), 10,98 (с, 1H, минорн.), 10,37 (с, 1H, основн.), 9,81 (с, 1H, минорн.), 9,64 (с, 1H, основн.), 9,63 (с, 1H, минорн.), 9,14 (с, 1H, основн.), 9,12 (с, 1H, минорн.), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 8,34 (т, J=8,3 Гц, 1H, минорн.), 8,24 (т, J=8,3 Гц, 1H, основн.), 8,17-8,04 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,18 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 6,96 (д, J=7,6 Гц, 1H, минорн.), 5,85 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H, минорн.), 5,34 (с, 1H, минорн.), 4,00 (с, 2H, основн.), 3,30-3,23 (м, 1H, основн.), 2,71-2,61 (м, 1H, минорн.), 1,15-0,88 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P12	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропокси-пиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 и INTD35, [кислая ВЭЖХ], 487, (2,17)	12,79 (с, 1H, минорн.), 11,23 (с, 1H, основн.), 10,95 (с, 1H, минорн.), 10,29 (с, 1H, основн.), 9,74 (с, 1H, минорн.), 8,81 (с, 1H, основн.), 8,80 (с, 1H, минорн.), 8,57 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 8,23 (т, J=8,5 Гц, 1H, минорн.), 8,19 (с, 1H, основн.), 8,17 (с, 1H, минорн.), 8,13 (т, J=8,3 Гц, 1H, основн.), 8,06-7,93 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H,

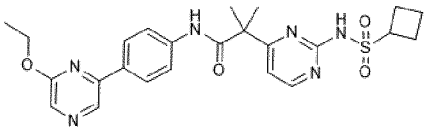
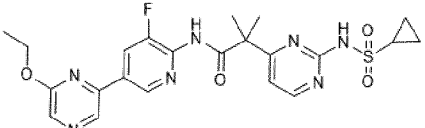
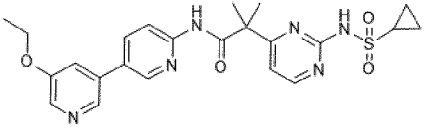
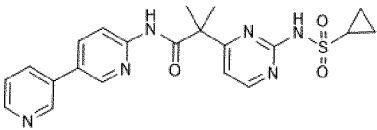
			основн.), 6,94 (д, J=7,5 Гц, 1H, минорн.), 5,84 (дд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H, минорн.), 5,47-5,38 (м, 2×1H, основн. и минорн.), 5,31 (с, 1H, минорн.), 3,98 (с, 2H, основн.), 3,26 (с, 1H, основн.), 2,69-2,62 (м, 1H, минорн.), 1,39 (дд, J=6,2, 1,9 Гц, 2×6H, основн. и минорн.), 1,13-0,90 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P13	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 3 с использованием INTС39 и INTD7, [СВЭЖХ, кислая], 478, (1,27)	12,82 (с, 1H, минорн.), 11,25 (с, 1H, основн.), 10,92 (с, 1H, минорн.), 10,47 (с, 1H, основн.), 9,98 (с, 1H, минорн.), 9,23-9,19 (м, 2×1H, основн. и минорн.), 8,95-8,90 (м, 2×1H, основн. и минорн.), 8,56 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 8,46-8,41 (м, 2×1H, основн. и минорн.), 7,89-7,81 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,80-7,74 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,17 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 6,93 (д, J=7,5 Гц, 1H, минорн.), 5,88 (д, J=7,6 Гц, 1H, минорн.), 5,04 (с, 1H, минорн.), 3,87 (с, 2H, основн.), 3,28-3,22 (м, 1H, основн.), 2,70-2,65 (м, 1H, минорн.), 1,13-0,90 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P14	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид	Метод 2 с использованием INTС33 и INTD15, [кислая ВЭЖХ], 508, (1,87)	12,83 (с, 1H, минорн.), 11,26 (с, 1H, основн.), 10,89 (с, 1H, минорн.), 10,43 (с, 1H, основн.), 9,96 (с, 1H, минорн.), 8,59 (т, J=2,2 Гц, 2×1H, основн.

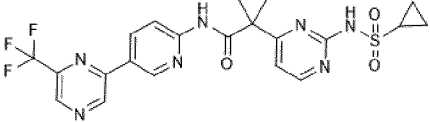
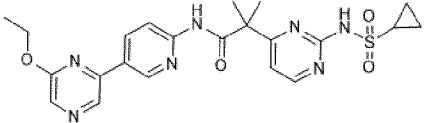
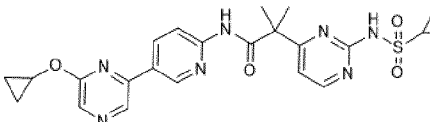
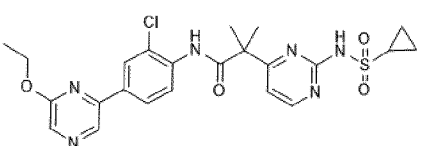
			основн.), 3,18 (с, 3H), 2,73-2,61 (м, 1H, минорн.), 1,13-1,06 (м, 2H, основн.), 1,05-0,98 (м, 2H, минорн.), 0,98-0,88 (м, 2×2H, основн. и минорн.).
P17	N-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 коммерчески доступного анилина, [ВЭЖХ, щелочная], 409, (1,84)	с 12,84 (с, 1H, минорн.), 11,19 (с, 2H, основн.), 10,37 (с, 1H, основн.), 9,89 (с, 1H, минорн.), 8,59-8,53 (м, 1H, основн.), 7,71-7,40 (м, 2×8H, основн. и минорн.) 7,38-7,28 (м, 2×1H, основн. и минорн.), 7,19-7,13 (м, 1H, основн.), 6,94-6,87 (м, 1H, минорн.), 5,90-5,82 (м, 1H, минорн.), 5,04 (с, 1H, минорн.), 3,86 (с, 2H, основн.), 3,30-3,14 (м, 1H, основн.), 2,69-2,61 (м, 1H, минорн.), 1,14-0,88 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P18	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 3 с использованием INTCS39 и INTD18, или метод 5 с использованием INTCS47, [СВЭЖХ, кислая], 455, (1,26)	с 12,83 (с, 1H, минорн.), 11,23 (с, 1H, основн.), 10,91 (с, 1H, минорн.), 10,49 (с, 1H, основн.), 10,01 (с, 1H, минорн.), 8,77 (с, 1H, основн.), 8,76 (с, 1H, минорн.), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H, основн.), 8,19 (с, 1H, основн.), 8,17 (с, 1H, минорн.), 8,13-8,06 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,79-7,73 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,17 (д, J=5,0 Гц, 1H, основн.), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H, минорн.), 5,88 (д, J=7,6 Гц, 1H, минорн.), 5,05 (с, 1H, минорн.), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2×2H, основн. и

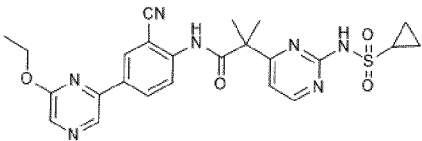
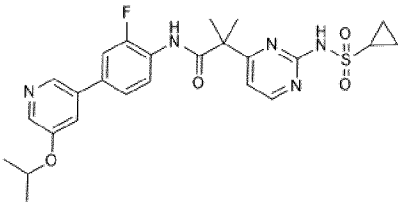
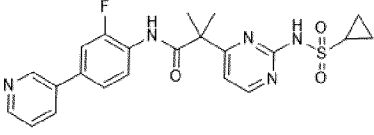
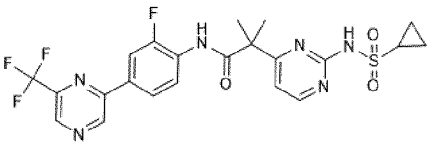
			минорн.), 3,87 (с, 2H, основн.), 3,28-3,22 (м, 1H, основн.), 2,71-2,65 (м, 1H, минорн.), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 2×3H, основн. и минорн.), 1,13-0,90 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P19	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 и INTD1, [кислая ВЭЖХ], 441, (1,83)	12,83 (с, 1H, минорн.), 11,24 (с, 1H, основн.), 10,91 (с, 1H, минорн.), 10,50 (с, 1H, основн.), 10,02 (с, 1H, минорн.), 8,79 (с, 1H, основн.), 8,78 (с, 1H, минорн.), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 8,22 (с, 1H, основн.), 8,20 (с, 1H, минорн.), 8,16-8,09 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,79-7,73 (м, 2×2H, основн. и минорн.), 7,18 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1H, минорн.), 5,88 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1H, минорн.), 5,06 (с, 1H, минорн.), 4,02 (с, 2×3H, основн. и минорн.), 3,88 (с, 2H, основн.), 3,30-3,21 (м, 1H, основн.), 2,70-2,62 (м, 1H, минорн.), 1,14-0,88 (м, 2×4H, основн. и минорн.).
P20	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(2,2,2-трифторэтокси)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 и INTD29, [кислая ВЭЖХ], 509, (2,12)	12,84 (с, 1H, минорн.), 11,24 (с, 1H, основн.), 10,92 (с, 1H, минорн.), 10,51 (с, 1H, основн.), 10,04 (с, 1H, минорн.), 8,94 (с, 1H, основн.), 8,92 (с, 1H, минорн.), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H, основн.), 8,38 (с, 1H, основн.), 8,36 (с, 1H, минорн.), 8,20-8,14 (м, 2×2H,

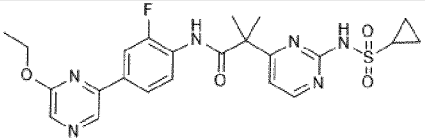
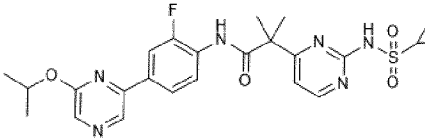
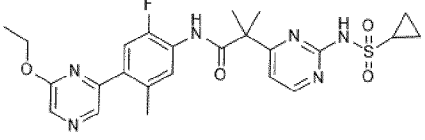
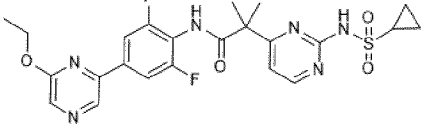
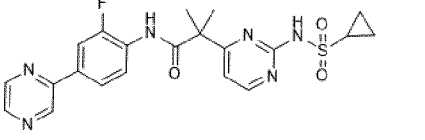
			основн. и минорн.), 7,79-7,75 (м, 2×2Н, основн. и минорн.), 7,18 (д, J=5,1 Гц, 1Н, основн.), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1Н, минорн.), 5,89 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1Н, минорн.), 5,24-5,15 (м, 2×2Н, основн. и минорн.), 5,06 (с, 1Н, минорн.), 3,88 (с, 2Н, основн.), 3,29-3,22 (м, 1Н, основн.), 2,70-2,63 (м, 1Н, минорн.), 1,12-0,91 (м, 2×4Н, основн. и минорн.).
P21	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 2 с использованием INTCS33 и INTD20, [кислая ВЭЖХ], 469, (2,12)	12,84 (с, 1Н, минорн.), 11,24 (с, 1Н, основн.), 10,91 (с, 1Н, минорн.), 10,49 (с, 1Н, основн.), 10,02 (с, 1Н, минорн.), 8,74 (с, 1Н, основн.), 8,73 (с, 1Н, минорн.), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1Н, основн.), 8,13 (с, 1Н, основн.), 8,11 (с, 1Н, минорн.), 8,11-8,05 (м, 2×2Н, основн. и минорн.), 7,78-7,72 (м, 2×2Н, основн. и минорн.), 7,18 (д, J=5,1 Гц, 1Н, основн.), 6,93 (д, J=7,6 Гц, 1Н, минорн.), 5,88 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1Н, минорн.), 5,46-5,36 (м, 2×1Н, основн. и минорн.), 5,06 (с, 1Н, минорн.), 3,88 (с, 2Н, основн.), 3,29-3,21 (м, 1Н, основн.), 2,70-2,61 (м, 1Н, минорн.), 1,42-1,35 (м, 2×6Н, основн. и минорн.), 1,13-0,90 (м, 2×4Н, основн. и минорн.).
P22	2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-	Метод 2 с использованием	11,15 (с, 1Н), 10,19 (с, 1Н), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,85 (с, 1Н),

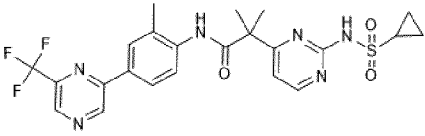
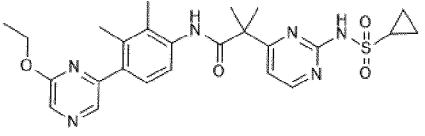
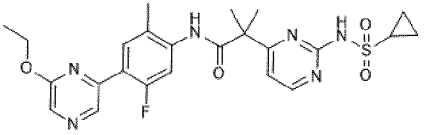
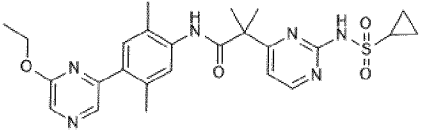
	этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	INTC24 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 498, (2,24)	8,60-8,51 (м, 2H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,55-4,43 (м, 3H), 2,32-2,22 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,57-1,52 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)
P23	2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC24 и INTD35, [кислая ВЭЖХ], 529, (2,48)	11,15 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,46-5,38 (м, 1H), 4,64-4,55 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 2H), 2,23-2,12 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,38 (д, J=6,3 Гц, 6H);
P24	2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метилфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC24 и INTD27, [кислая ВЭЖХ], 511, (2,31)	11,18 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,66-4,56 (м, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,45-2,34 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 5H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
P25	2-(2-(циклобутансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC24 и INTD1, [кислая ВЭЖХ], 483, (2,18)	11,11 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,54 (р, J=8,4 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,37-2,22 (м, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,64-1,54 (м, 6H), 0,89-0,82 (м, 2H),
P26	2-(2-(циклобутансульфонамидо)	Метод 2 с	11,14 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,77

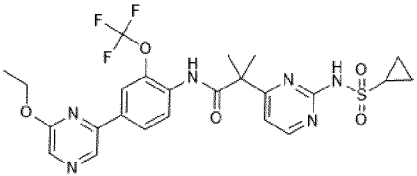
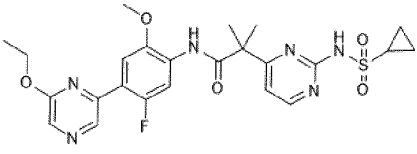
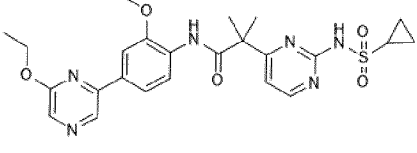
	пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	использованием	(с, 1H), 8,58 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,13-8,06 (м, 2H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,54 (к, J=8,3 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,36-2,24 (м, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
P27	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием	11,28 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,99-8,97 (м, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,45-8,40 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,33-3,27 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,07 (м, 2H), 1,06-0,98 (м, 2H).
P28	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-этокси-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием	11,25 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,24-8,12 (м, 2H), 7,70-7,65 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,21 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,83-0,73 (м, 2H).
P29	N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием	11,25 (с, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,70-8,67 (м, 1H), 8,61-8,56 (м, 2H), 8,22-8,08 (м, 3H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,83-0,71 (м, 2H).

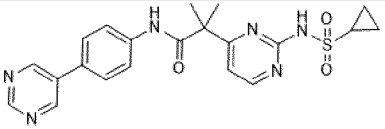
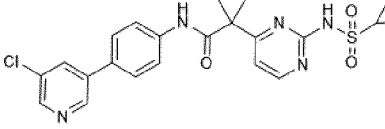
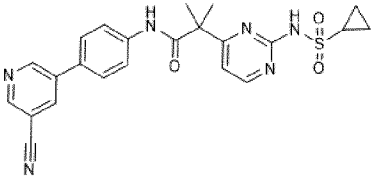
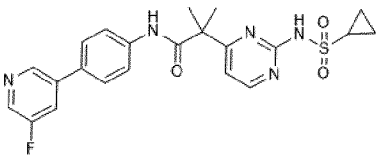
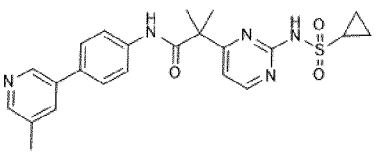
P30	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(5-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамида 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD2, [СВЭЖХ, кислая], 508, (1,41)	δ 11,24 (с, 1H), 10,29 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,21-9,02 (м, 2H), 8,69-8,49 (м, 2H), 8,36-8,19 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,07-0,91 (м, 2H), 0,83-0,71 (м, 2H).
P31	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиазин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамида 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 484, (1,37)	δ 11,25 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 9,09-8,98 (м, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,52-8,46 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,24-3,11 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,06-0,95 (м, 2H), 0,83-0,70 (м, 2H).
P32	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропоксипиазин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамида 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD30, [кислая СВЭЖХ], 496, (1,39)	δ 11,30 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,55-8,49 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,06-0,94 (м, 2H), 0,92-0,68 (м, 6H).
P33	N-(2-хлор-4-(6-этоксипиазин-2-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамида 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD49, [СВЭЖХ, кислая], 517, (1,53)	δ 11,30 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,27-8,20 (м, 2H), 8,10 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,07 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H).
P34	N-(2-циано-4-(6-этоксипиазин-2-ил)фенил)-2-(2-	Метод 2 с использованием	δ 11,28 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H),

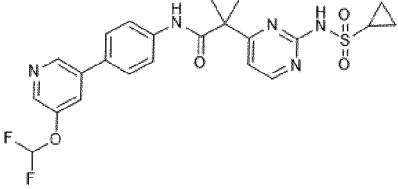
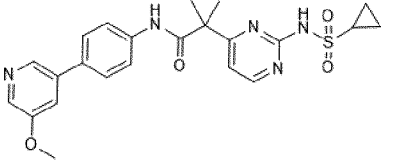
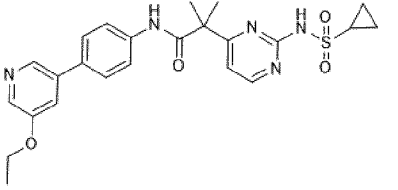
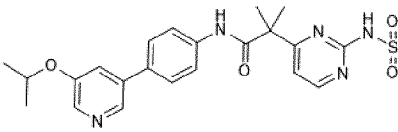
	(циклопропансульфонамидо) пиридин-4-ил)-2-метилпропанамид 	INTC21 и INTD51, [СВЭЖХ, кислая], 508, (1,45)	8,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,25 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,08 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H).
P35	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиридин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD12, [кислая СВЭЖХ], 514, (1,25)	11,52 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53-8,46 (м, 1H), 8,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,75-7,53 (м, 4H), 7,12 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,99-4,78 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,12-1,03 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 2H).
P36	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиридин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD50, [кислая ВЭЖХ], 456, (1,37)	11,41 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,97-8,90 (м, 1H), 8,62-8,55 (м, 2H), 8,15-8,09 (м, 1H), 7,72-7,54 (м, 3H), 7,52-7,46 (м, 1H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,15-1,05 (м, 2H), 1,02-0,90 (м, 2H).
P37	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиридин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(трифторметил)пирозин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD25, [кислая СВЭЖХ], 525, (1,47)	11,30 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,16-1,05 (м, 2H), 1,03-0,92 (м, 2H).
P38	2-(2-(циклопропансульфонамидо) пиридин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипирозин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD24, [кислая СВЭЖХ], 501, (1,46)	11,32 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,70-8,51 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,06-7,90 (м, 2H), 7,77-7,63 (м, 1H), 7,28-7,13 (м, 1H), 4,56-4,42 (м, 2H), 3,28-3,19 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,47-1,32 (м,

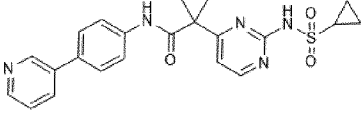
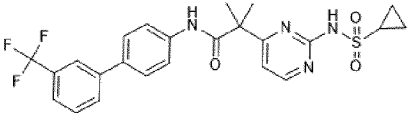
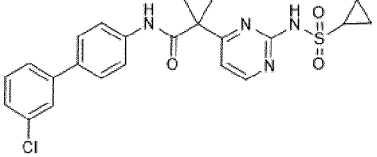
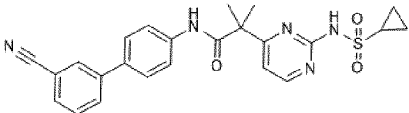
			3H), 1,18-1,05 (м, 2H), 1,03-0,91 (м, 2H).
P39	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-изопропокси-пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD35, [кислая СВЭЖХ], 515, (1,54)	с 11,33 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04-7,90 (м, 2H), 7,79-7,63 (м, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,51-5,33 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,39 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,15-1,06 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 2H).
P40	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фтор-5-метилфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD39, [СВЭЖХ, кислая], 515, (1,46)	с 11,29 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,39 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,14-1,08 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H).
P41	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2,6-дифторфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD41, [СВЭЖХ, кислая], 519, (1,42)	с 11,29 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,10-0,99 (м, 2H).
P42	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD23, [СВЭЖХ, кислая], 457, (1,14)	с 11,30 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,30 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,74-8,69 (м, 1H), 8,67-8,56 (м, 2H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,73 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,16-1,03 (м, 2H), 1,02-0,92 (м, 2H).

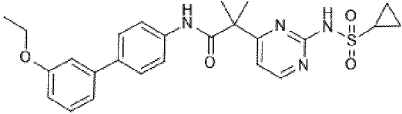
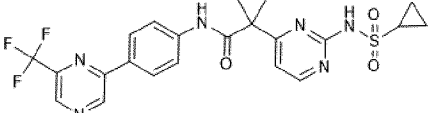
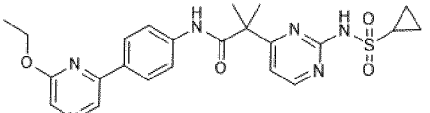
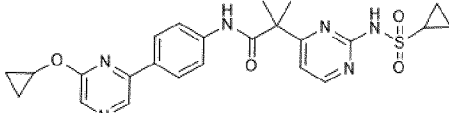
P43	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(2-метил-4-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD34; [СВЭЖХ, кислая], 521, (1,45)	^1H NMR (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,12-9,05 (м, 2H), 8,62 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,09-7,99 (м, 2H), 7,52 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,31-3,21 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,17-1,06 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 2H).
P44	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиазин-2-ил)-2,3-диметилфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD38; [СВЭЖХ, кислая], 512, (1,39)	^1H NMR (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,62 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 7,26-7,19 (м, 2H), 7,15 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,37 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,63 (с, 6H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,16-1,09 (м, 2H), 1,08-0,99 (м, 2H).
P45	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиазин-2-ил)-5-фтор-2-метилфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD36; [СВЭЖХ, кислая], 515, (1,50)	^1H NMR (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,65-8,55 (м, 2H), 8,25 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=8,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=12,9, 2,6$ Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 4,50-4,41 (м, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,42-1,35 (м, 3H), 1,14-1,05 (м, 2H), 1,03-0,97 (м, 2H).
P46	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиазин-2-ил)-2,5-диметилфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD40; [СВЭЖХ, кислая], 511, (1,44)	^1H NMR (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,62 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 4,38 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,62 (с, 6H), 1,36 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,16-1,09 (м, 2H), 1,05-0,98 (м, 2H).

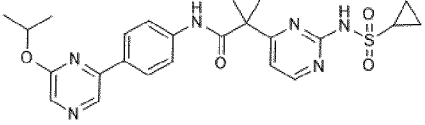
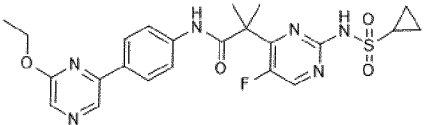
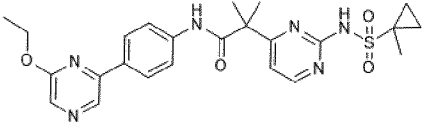
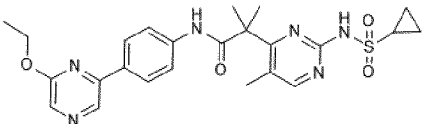
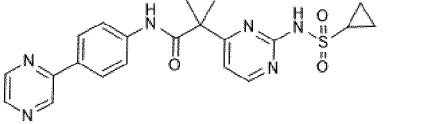
P47	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметокси)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD47, [СВЭЖХ, кислая], 567, (1,59)	с 11,28 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H).
P48	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-5-фтор-2-метоксифенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD37, [СВЭЖХ, кислая], 531, (1,59)	с 11,36 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,66-8,58 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,00 (д, J=13,1 Гц, 1H), 7,59 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,51-4,42 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,23-3,14 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,43-1,36 (м, 3H), 1,13-1,08 (м, 2H), 1,00-0,94 (м, 2H).
P49	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метоксифенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD48; [СВЭЖХ, кислая], 513, (1,48)	с 11,34 (с, 1H), 8,86-8,81 (м, 2H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,21-8,17 (м, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 (к, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,26-3,17 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-1,06 (м, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H).
P50	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)пропанамид	Метод 2 с использованием INTC21 коммерчески доступного анилина, [СВЭЖХ, кислая],	с 11,25 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,17-9,09 (м, 3H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 4H), 3,24-3,14 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,85-0,77 (м, 2H). 1 обмениваемый протон не наблюдали.

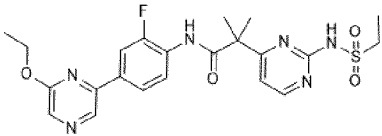
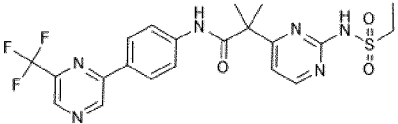
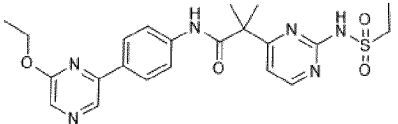
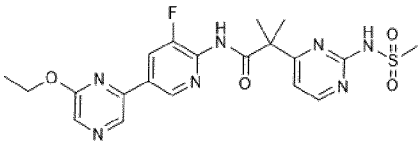
		439, (1,04)	
P51	N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD8; [кислая СВЭЖХ], 472, (1,36)	11,30 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63-8,55 (м, 2H), 8,23 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,76 (с, 4H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,09-0,98 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H).
P52	N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD5; [кислая ВЭЖХ], 463, (2,46)	11,34 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,64 (т, J=2,1 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,83-7,73 (м, 4H), 7,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,26-3,13 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,86-0,74 (м, 2H).
P53	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD6; [кислая СВЭЖХ], 456, (1,25)	11,30 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,88-8,76 (м, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09-8,00 (м, 1H), 7,76 (с, 4H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,87-0,74 (м, 2H).
P54	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(5-метилпиридин-3-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD10; [кислая ВЭЖХ], 452, (1,26)	11,29 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,77-7,62 (м, 4H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,28-3,11 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,86-0,74 (м, 2H).
P55	2-(2-	Метод 2 с	11,29 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,80

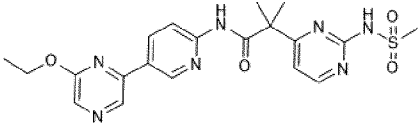
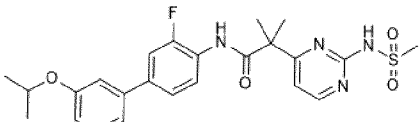
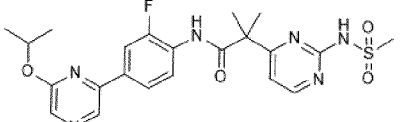
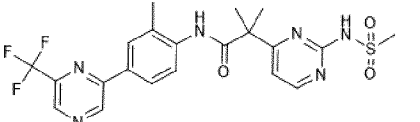
	(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	использованием INTC21 и INTD3, [кислая СВЭЖХ], 504, (1,32)	(д, J=1,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,44 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,81-7,71 (м, 4H), 7,34 (т, J=73,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,87-0,74 (м, 2H).
P56	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD45, [кислая ВЭЖХ], 468, (1,89)	11,34 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,47 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,79-7,67 (м, 4H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,26-3,14 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,88-0,75 (м, 2H).
P57	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD4, [кислая СВЭЖХ], 482, (1,06)	11,29 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,80-7,64 (м, 4H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,20 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,26-3,13 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-0,96 (м, 2H), 0,88-0,75 (м, 2H).
P58	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD11, [кислая СВЭЖХ], 496, (1,16)	11,34 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 4H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,92-4,76 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,87-0,73 (м, 2H).

P59	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTС21 коммерчески доступного анилина, [кислая ВЭЖХ], 438, (1,28)	9,44 (с, 1H), 8,89-8,85 (м, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,07-8,03 (м, 1H), 7,80-7,61 (м, 4H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,26-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,89-0,73 (м, 2H).
P60	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(3'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTС21 коммерчески доступного анилина; [СВЭЖХ, кислая], 505, (1,65)	11,25 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,77-7,63 (м, 6H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,06-0,98 (м, 2H), 0,82-0,75 (м, 2H).
P61	N-(3'-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTС21 коммерчески доступного анилина, [СВЭЖХ, кислая], 471, (1,63)	11,26 (с, 1H), 9,41 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 3H), 7,67-7,60 (м, 3H), 7,46 (тд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,06-0,99 (м, 2H), 0,83-0,75 (м, 2H).
P62	N-(3'-циано-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTС21 коммерчески доступного анилина, [СВЭЖХ, кислая], 463, (1,42)	11,27 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,80-7,69 (м, 5H), 7,63 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,06-0,99 (м, 2H), 0,83-0,75 (м, 2H).
P63	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(3'-этокси-[1,1'-	Метод 2 с использованием INTС21 и INTD42,	11,26 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 2H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,37-

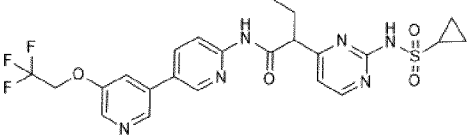
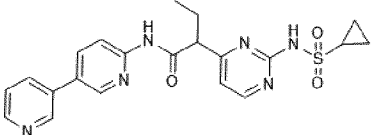
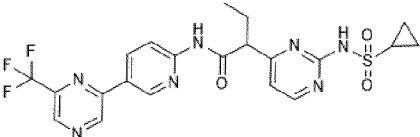
	бифенил]-4-ил)-2-метилпропанамид 	[СВЭЖХ, кислая], 481, (1,58)	7,30 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 3H), 6,88 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 4,09 (к, J=6,9 Гц, 2H), 3,25-3,16 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,35 (т, J=6,9 Гц, 3H), 1,07-1,00 (м, 2H), 0,84-0,76 (м, 2H).
P64	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD19, [кислая ВЭЖХ], 507, (2,25)	11,27 (с, 1H), 9,59 (д, J=5,0 Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 2H), 7,90-7,78 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,06-0,98 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H).
P65	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 483, (2,19)	11,27 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,76 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=0,5 Гц, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,26-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,87-0,75 (м, 2H).
P66	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропокси-пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD21, [кислая СВЭЖХ], 495, (1,44)	11,32 (с, 1H), 9,53 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14-8,05 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,33 (м, 1H), 3,27-3,12 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,93-0,69 (м, 6H).
P67	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропокси-пиразин-2-	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD20, [кислая СВЭЖХ],	11,34 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,08-8,03 (м, 2H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,18 (д, J=5,3

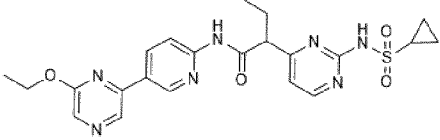
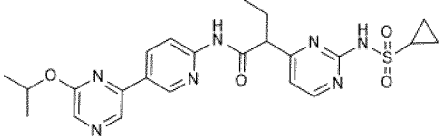
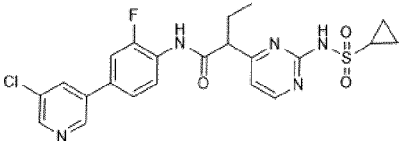
	ил)фенил)-2-метилпропанамид 	497, (1,53)	Гц, 1H), 5,47-5,35 (м, 1H), 3,25-3,12 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,38 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,08-0,97 (м, 2H), 0,87-0,74 (м, 2H).
P68	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-фторпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC22 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 501, (1,48)	11,36 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,80-7,72 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,14-1,07 (м, 2H), 1,02-0,97 (м, 2H).
P69	N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-((1-метилциклопропан)-1-сульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC26 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 497, (1,49)	11,12-11,08 (м, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,50-1,46 (м, 2H), 1,43-1,36 (м, 6H), 0,84-0,80 (м, 2H).
P70	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-5-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC23 и INTD18; [щелочная ВЭЖХ], 497, (1,27)	11,07 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,56 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,14-1,09 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H).
P71	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD43, [кислая ВЭЖХ], 439, (1,72)	11,26 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,15-8,04 (м, 2H), 7,85-7,74 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,26-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,06-

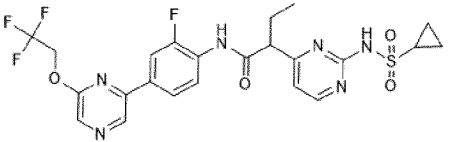
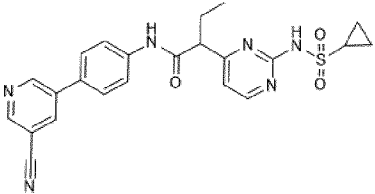
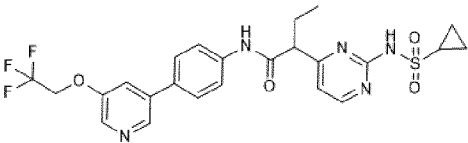
			0,99 (м, 2H), 0,85-0,75 (м, 2H).
P72	N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC20 и INTD24, [СВЭЖХ, кислая], 489, (1,41)	11,23 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,70 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,55 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P73	2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC20 и INTD19, [СВЭЖХ, кислая], 495, (1,44)	11,21 (с, 1H), 9,57 (д, J=9,3 Гц, 2H), 9,07 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 2H), 7,91-7,79 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,49 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,09 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P74	N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(этилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC20 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 471, (1,4)	11,21 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,82-7,73 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,50 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P75	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD31, [кислая ВЭЖХ], 476, (1,88)	11,37 (с, 1H), 10,13-10,05 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,62 (дд, J=5,3, 2,3 Гц, 1H), 8,43 (дк, J=10,9, 1,8 Гц, 1H), 8,35-8,30 (м, 1H), 7,17 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,55-4,46 (м, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,61 (д, J=2,6 Гц, 6H), 1,45-1,37 (м, 3H)
P76	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метил-2-(2-	Метод 2 с использованием	11,34 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 9,08-8,99 (м, 1H), 8,84 (с, 1H),

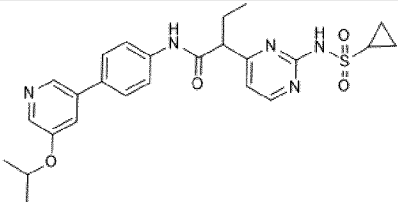
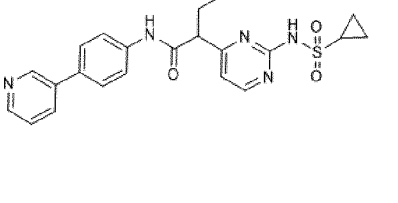
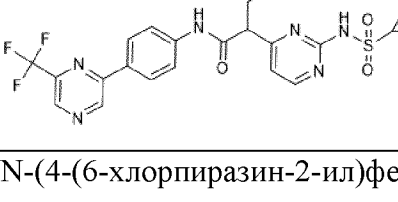
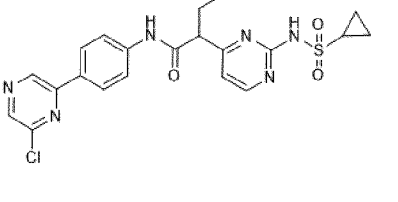
	(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	INTC19 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 458, (2,03)	8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 7,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H)
P77	N-(2-фтор-4-(5-изопропокси-пиримидин-3-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD12, [кислая ВЭЖХ], 488, (1,79)	11,39 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,66 (дд, J=2,7, 1,9 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,91-4,82 (м, 1H), 3,37 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H).
P78	N-(2-фтор-4-(6-изопропокси-пиразин-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD35, [кислая ВЭЖХ], 489, (2,26)	11,39 (с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,84-8,81 (м, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H), 7,67 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,45-5,39 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,39 (д, J=6,2 Гц, 6H)
P79	2-метил-N-(2-метил-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD34, [кислая ВЭЖХ], 495, (2,16)	11,37 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,11 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,63 (с, 6H).
P80	2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD19, [кислая ВЭЖХ], 481, (2,18)	11,35 (с, 1H), 9,58 (с, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,24-8,12 (м, 2H), 7,93-7,77 (м, 2H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,33 (с, 3H), 1,61 (с, 6H).

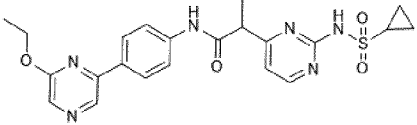
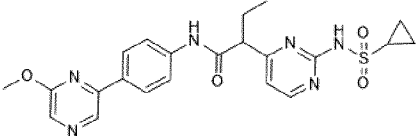
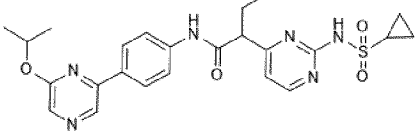
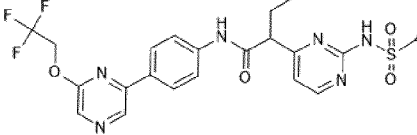
P81	N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC19 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 457, (2,11)	11,39 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,82-7,70 (м, 2H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).
P82	2-(2-((1,1-диметилэтил)сульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC25 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 499, (1,56)	10,85 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 1,58 (с, 6H), 1,43-1,36 (м, 12H).
P83	1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)циклопропанкарбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC28 и INTD18, [кислая СВЭЖХ], 481, (1,39)	11,45 (с, 1H), 10,70 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,87-7,80 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,11 (с, 1H), 1,66-1,59 (м, 2H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H).
P84	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-(трифторметил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 и INTD44, [СВЭЖХ, кислая], 507, (1,36)	11,24 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 9,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,98 (дд, J=2,2, 1,0 Гц, 1H), 8,86 (дд, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,59-8,54 (м, 2H), 8,33 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H),

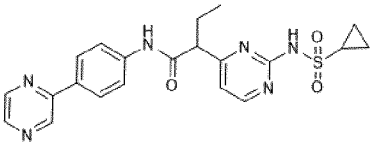
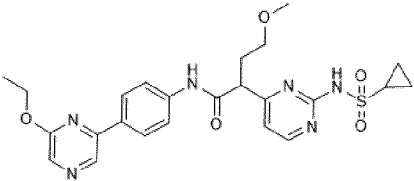
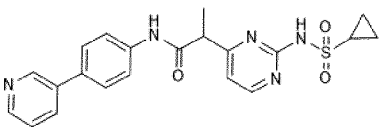
			2,11-2,04 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,16-1,06 (м, 2H), 1,00-0,88 (м, 5H).
P85	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5'-(2,2,2-трифторэтокси)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD17, [СВЭЖХ, кислая], 537, (1,3)	11,23 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,99 (к, J=8,8 Гц, 2H), 4,00 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,12-1,08 (м, 2H), 0,98-0,90 (м, 5H), 1H перекрытый H ₂ O.
P86	N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и коммерчески доступного анилина; [СВЭЖХ, кислая], 439, (0,81)	11,25 (с, 1H), 10,96 (с, 1H), 8,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,73 (дд, J=1,7 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,7 Гц, 2H), 8,14 (ддд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,9, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,17-1,02 (м, 2H), 0,99-0,86 (м, 5H).
P87	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-(трифторметил)пиазин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD2, [СВЭЖХ, кислая], 508, (1,41)	11,24 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,66 (с, 1H), 9,16 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 2H), 8,61-8,53 (м, 2H), 8,31-8,24 (м, 1H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,17-1,03 (м, 2H), 1,03-0,85 (м, 5H).
P88	2-(2-	Метод 3 с	11,24 (с, 1H), 11,04 (с, 1H),

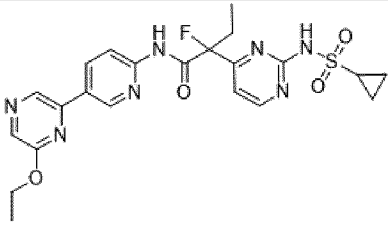
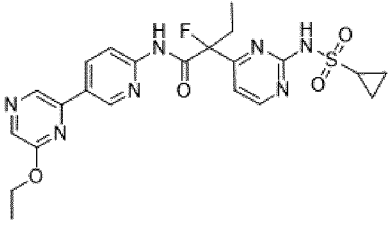
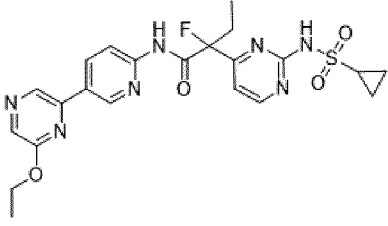
	(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	использованием	9,11-9,02 (м, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53-8,46 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,03 (м, 2H), 1,03-0,87 (м, 5H).
P89	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-изопропоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием	11,23 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 9,05 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25-8,17 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,41 (гепт, J=6,1 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=8,6, 6,4 Гц, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,15-1,05 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 5H).
P90	N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)-2-фторфенил)-2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием	11,27 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=2,3 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,3 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=12,2, 2,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,16-1,08 (м, 2H), 1,05-0,91 (м, 5H).
P91	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-	Метод 3 с использованием	11,27 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=8,3 Гц, 1H), 7,87 (дд,

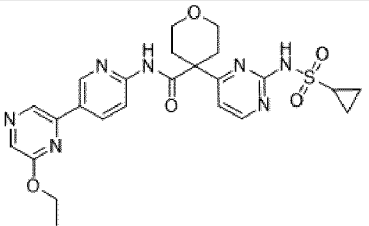
P98	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(2-фтор-4-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD28, [СВЭЖХ, кислая], 555, (1,49)	с 11,27 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,15 (дд, J=12,3, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=8,1 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,22 (к, J=9,0 Гц, 2H), 4,01 (дд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,17-1,06 (м, 2H), 1,03-0,90 (м, 5H), 1H перекрытый H₂O.
P99	N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD5, [СВЭЖХ, кислая], 463, (1,23)	с 11,24 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 9,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,63 (дд, J=2,1 Гц, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,98-1,89 (м, 1H), 1,13-1,07 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 5H).
P100	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD15, [СВЭЖХ, кислая], 536, (1,32)	с 11,27 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 8,61-8,53 (м, 2H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,82-7,70 (м, 5H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98 (к, J=8,8 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,98-1,90 (м, 1H), 1,13-1,05 (м, 2H), 1,00-0,88 (м, 5H).
P101	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(5-изопропоксипиридин-3-ил)фенил)бутанамид	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD11, [СВЭЖХ, кислая], 496, (1,13)	с 11,26 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 4H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,84

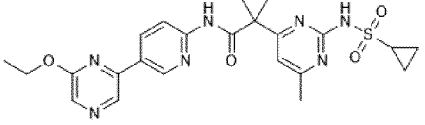
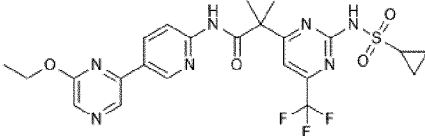
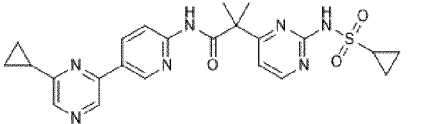
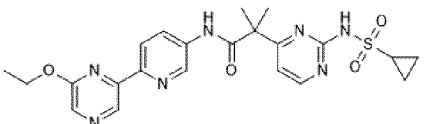
			(гепт, J=6,0 Гц, 1H), 3,76 (дд, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,14-1,05 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 5H).
P10 2	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)бутанамид 	Метод 2 с использованием INTCS35 коммерчески доступного анилина, [кислая ВЭЖХ], 438, (1,31)	11,27 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 8,94-8,80 (м, 1H), 8,61-8,47 (м, 2H), 8,09-8,01 (м, 1H), 7,78-7,61 (м, 4H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 2H), 1,02-0,86 (м, 5H).
P10 3	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 1 с использованием INTCS37 и INTD19, [СВЭЖХ, кислая], 507, (1,47)	11,27 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 9,58 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,23-8,15 (м, 2H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,85-3,72 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,14-1,03 (м, 2H), 1,02-0,85 (м, 5H).
P10 4	N-(4-(6-хлорпиразин-2-ил)фенил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTCS37 и INTD22, [СВЭЖХ, кислая], 473, (1,4)	11,25 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,30-3,26 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,13-1,05 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 5H).
P10 5	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиридин-4-ил)-N-(4-(6-	Метод 1 с использованием INTCS37 и INTD18,	11,28 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15-8,04 (м, 2H),

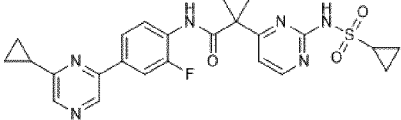
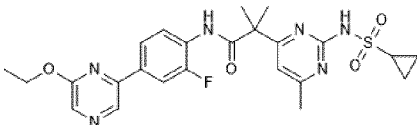
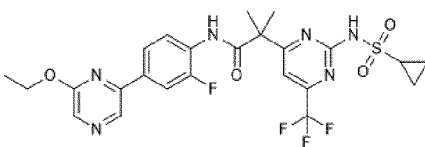
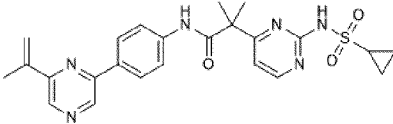
	этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	или Метод 5 с использованием INTС46 [кислая СВЭЖХ], 483, (1,43)	7,80-7,71 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-1,04 (м, 2H), 1,03-0,85 (м, 5H).
P10 6	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTС37 и INTD1, [кислая СВЭЖХ], 469, (1,33)	11,25 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15-8,10 (м, 2H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,78 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,32-3,27 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,14-1,06 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 5H).
P10 7	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTС37 и INTD20, [СВЭЖХ, кислая], 497, (1,53)	11,25 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11-8,05 (м, 2H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,41 (гепт, J=6,1 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,7, 6,4 Гц, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,14-1,06 (м, 2H), 1,00-0,87 (м, 5H).
P10 8	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTС37 и INTD29, [СВЭЖХ, кислая], 537, (1,49)	11,25 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,19 (к, J=9,0 Гц, 2H), 3,78 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,01-1,90 (м, 1H), 1,14-1,07 (м, 2H), 0,99-0,89 (м, 5H), 1H перекрытый

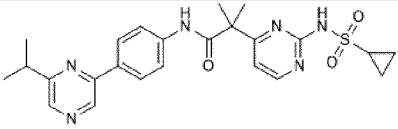
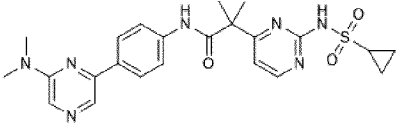
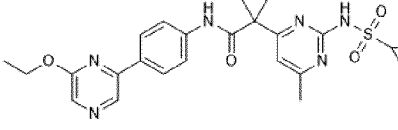
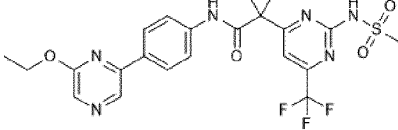
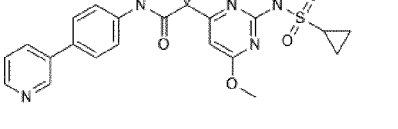
			H ₂ O.
P109	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 и INTD43, [щелочная ВЭЖХ], 439, (0,87)	11,25 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 8,60-8,53 (м, 2H), 8,15-8,10 (м, 2H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,12-1,04 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 5H).
P110	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-4-метоксибутанамид 	Метод 3 с использованием INTC38 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 513, (1,34)	11,28 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 2H), 7,78-7,67 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,41-3,35 (м, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,33-2,25 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-1,03 (м, 2H), 1,01-0,88 (м, 2H).
P111	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTC18 и коммерчески доступного анилина, [кислая СВЭЖХ], 424, (0,70)	(Methanol-d ₄) 8,81 (с, 1H), 8,59-8,46 (м, 2H), 8,21-8,02 (м, 2H), 7,81-7,73 (м, 2H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,08-3,92 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 1,63 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,29-1,18 (м, 2H), 1,03-0,88 (м, 2H), 1 обменываемый протон не наблюдали.
P112	2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид	Метод 4 с использованием INTC50 и INTD33, затем метод 6 с использованием	11,50 (с, 1H), 10,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H),

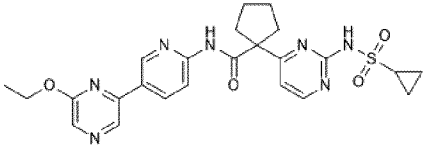
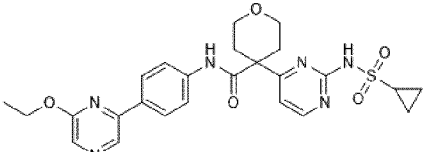
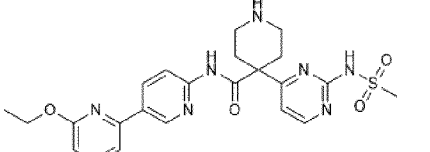
		INTC51 [кислая СВЭЖХ], 502 (2,28).	7,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,38-3,27 (м, 1H), 2,44-2,29 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,20-0,92 (м, 7H).
P11 3	Один энантиомер - стереохимия не определена 2-(2- (Циклопропансульфонамидо)пири мидин-4-ил)-N-(5-(6- этоксипиразин-2-ил)пиридин-2- ил)-2-фторбутанамид 	Метод 4 с использованием INTC50 и INTD33, затем метод 6 с использованием INTC51 [кислая СВЭЖХ], 502, (2,28); [Chiral IC3 HPLC], 10,47	11,50 (с, 1H), 10,60 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,39-3,26 (м, 1H), 2,54-2,43 (м, 1H), 2,41-2,28 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,22- 0,89 (м, 7H).
P11 4	Один энантиомер - стереохимия не определена 2-(2- (Циклопропансульфонамидо)пири мидин-4-ил)-N-(5-(6- этоксипиразин-2-ил)пиридин-2- ил)-2-фторбутанамид 	Метод 4 с использованием INTC50 и INTD33, затем метод 6 с использованием INTC51 [Кислая СВЭЖХ], 502, (2,28); [Chiral IC3 HPLC], 14,24	11,50 (с, 1H), 10,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,39-3,25 (м, 1H), 2,55-2,42 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,25- 0,88 (м, 7H).
P11 5	4-(2- (Циклопропансульфонамидо)пири мидин-4-ил)-N-(5-(6- этоксипиразин-2-ил)пиридин-2- ил)тетрагидро-2H-пиран-4- карбоксамид	Метод 2 с использованием INTC53 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 528, (1,31)	11,31 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,81-3,69 (м, 2H), 3,67- 3,56 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,25-2,17 (м,

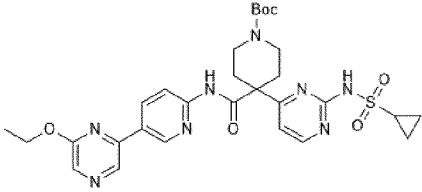
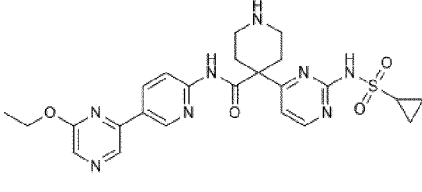
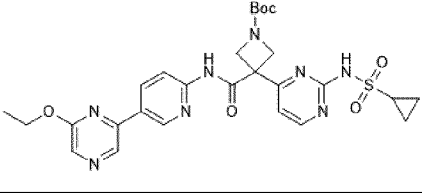
				2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,09-1,03 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H).
P11 7	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2,2-дифторацетамид	Метод 1 с использованием INTC101, INTD24, [СВЭЖХ, кислая], 509, (1,45)	с и	11,77 (с, 1H), 10,98 (с, 1H), 8,92-8,82 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,11-8,00 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,57-7,46 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,16-1,05 (м, 2H), 1,02-0,89 (м, 2H).
P11 8	N-((2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)метил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензамид	Метод 8 с использованием INTC157, INTD83, [СВЭЖХ, кислая], 455, (1,17) обратный амид	с и	11,23 (с, 1H), 9,28 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,53 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,32-8,23 (м, 3H), 8,06 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 4H), 3,29-3,19 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,06 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H).
P12 2	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(5-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид	Метод 2b с использованием INTC21 и INTD61, [кислая ВЭЖХ], 480, (2,22)	с	11,21 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,17-6,14 (м, 1H), 5,53-5,51 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,61 (с, 6H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,80-0,74 (м, 2H).
P12 3	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-	Метод 2b с использованием INTC69 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая],	с	11,08 (с, 1H), 10,04 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,48 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,23-8,16 (м, 1H), 7,11

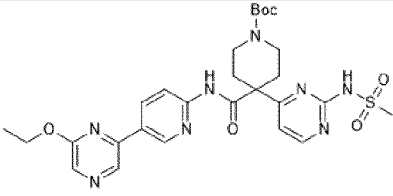
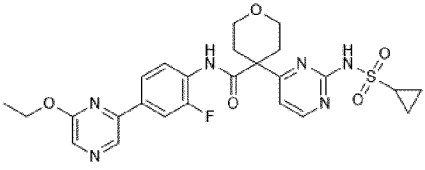
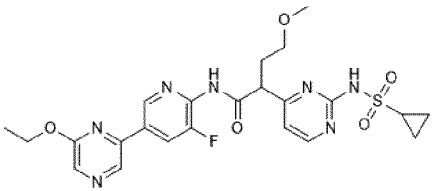
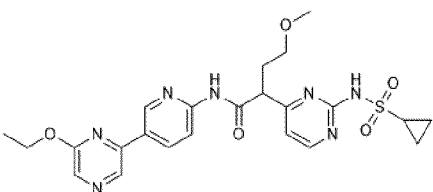
	ил)-2-метилпропанамид 	498, (1,45)	(с, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,59 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,79-0,70 (м, 2H).
P12 4	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTC70 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 552, (1,65)	11,80 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,50 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 1,64 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,79-0,71 (м, 2H).
P12 5	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTC21 и INTD54, [кислая СВЭЖХ], 480, (1,37)	11,21 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,97 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,45 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,13-1,04 (м, 4H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,84-0,70 (м, 2H)
P12 6	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(6-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD53, [СВЭЖХ, кислая], 484, (1,34)	11,26 (с, 1H), 9,74 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,30-8,18 (м, 3H), 7,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,22-3,15 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,87-0,81 (м, 2H).
P12 8	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-2-	Метод 2b с использованием INTC21 и INTD55, [кислая СВЭЖХ],	11,28 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,19 (д, J=5,3

	фторфенил)-2-метилпропанамид 	497, (1,45)	Гц, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,12-1,05 (м, 6H), 1,00-0,95 (м, 2H).
P12 9	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTС69 и INTD24, [СВЭЖХ, кислая], 515, (1,51)	11,15 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04-7,90 (м, 2H), 7,76-7,64 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,59 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,04 (м, 2H), 1,01-0,91 (м, 2H).
P13 0	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTС70 и INTD24, [СВЭЖХ, кислая], 569, (1,7)	11,87 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,04-7,93 (м, 2H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,21-1,09 (м, 2H), 1,06-0,96 (м, 2H).
P13 1	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2b с использованием INTС21 и INTD52, [кислая ВЭЖХ], 479, (2,29)	11,26 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,17-8,09 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,16-6,12 (м, 1H), 5,51-5,49 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,60 (с, 6H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,84-0,76 (м, 2H).
P13 2	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-изопропилпиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид	Метод 2b с использованием INTС21 и INTD62, [кислая ВЭЖХ], 481, (2,29)	11,26 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 2H), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,20 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,11 (м, 2H), 1,60 (с, 6H), 1,33 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,86-0,76 (м,

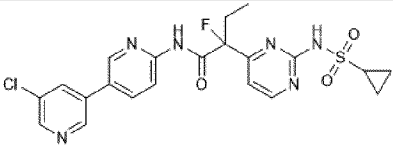
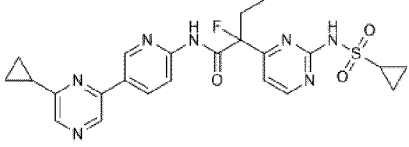
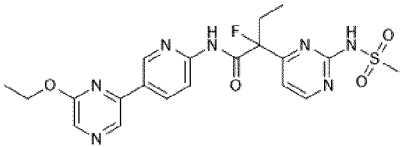
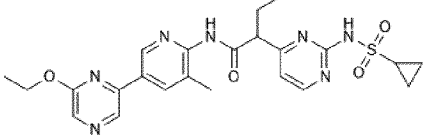
			2H).
P13 3	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-(диметиламино)пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC21 и INTD56, [СВЭЖХ, кислая], 482, (1,28)	11,25 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,08-7,99 (м, 3H), 7,77-7,70 (м, 2H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,14 (с, 6H), 1,59 (с, 6H), 1,05-0,99 (м, 2H), 0,82-0,76 (м, 2H).
P13 4	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-метилпиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTC69 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 497, (1,5)	11,13 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,58 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,82-0,71 (м, 2H).
P13 5	2-(2-(циклопропансульфонамидо)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2b с использованием INTC70 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 551, (1,7)	11,85 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,09-1,00 (м, 2H), 0,86-0,74 (м, 2H).
P12 7	2-(2-(Циклопропансульфонамидо)-6-метоксипиримидин-4-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 С использованием INTC71 и коммерчески доступного анилина, [СВЭЖХ, кислая], 468, (0,98)	11,19 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,94-8,82 (м, 1H), 8,58-8,47 (м, 1H), 8,10-7,96 (м, 1H), 7,82-7,61 (м, 4H), 7,52-7,39 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,28-3,10 (м, 1H), 1,56 (с, 6H), 1,12-0,94 (м, 2H), 0,90-0,71 (м, 2H).

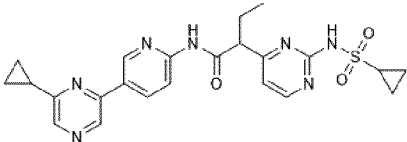
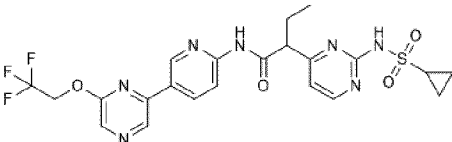
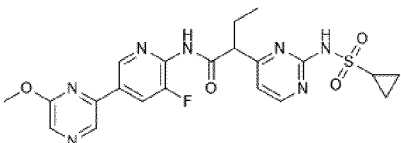
P13 6	1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC29 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 510, (2,36)	с 11,24 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60-8,46 (м, 2H), 8,32-8,15 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 2,62-2,42 (м, 3H, перекрытый DMSO), 2,28-2,13 (м, 2H), 1,80-1,61 (м, 4H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,09-1,00 (м, 2H), 0,90-0,79 (м, 2H).
P13 7	4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC53 и INTD18, [СВЭЖХ, кислая], 525, (1,38)	с 11,33 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10-8,05 (м, 2H), 7,76 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,65-3,57 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H).
P13 8	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC76 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 499, (0,75) (выделены оба Вос-защищенный и свободный амин)	с 10,35 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16-7,12 (м, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,26-3,20 (м, 2H), 3,17-3,09 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H). 1 х обмениваемый NH не наблюдали
P13 9	<i>трет</i>-бутил 4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-4-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-	Метод 2 с использованием INTC77 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 625, (1,62)	с 9,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,39-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,24 (д, J=5,3

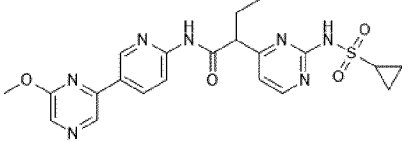
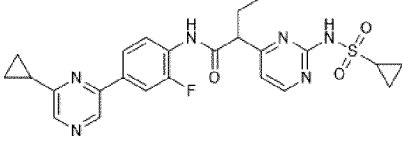
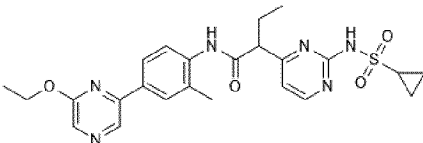
	карбоксилат		(выделены оба: Вос-защищенный и свободный амин)	Гц, 1H), 4,54 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,56-2,50 (м, 2H), 2,31-2,23 (м, 2H), 1,51-1,43 (м, 12H), 1,33-1,21 (м, 2H), 1,07-0,99 (м, 2H).
P14 0	4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-4-карбоксамид		Метод 2 с использованием INTС77 и INTD33, с последующим снятием Вос-защиты с помощью HCl, [СВЭЖХ, кислая], 525, (0,86)	11,38 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 9,03 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,91-8,76 (м, 2H), 8,65 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32-3,23 (м, 3H), 3,14-3,08 (м, 2H), 2,67-2,60 (м, 2H), 2,43-2,32 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,03 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H).
P14 1	трет-бутил 3-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-3-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилат		Метод 2 с использованием INTС72 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 597, (1,55)	11,37 (с, 1H), 10,99 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,64 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,57-8,51 (м, 1H), 8,26 (с, 4H), 7,27 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,53-4,40 (м, 3H), 4,27 (с, 1H), 3,32-3,15 (м, 1H), 1,42-1,37 (м, 12H), 1,10-1,06 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 2H).
P14 2	трет-бутил 4-((5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-4-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)пиперидин-1-карбоксилат		Метод 2 с использованием INTС76 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 599, (1,54) (выделены оба: Вос-защищенный и свободный	11,37 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 9,04 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,88-8,83 (м, 1H), 8,61 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 8,28-8,24 (м, 1H), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,65-3,58 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,47-2,40 (м,

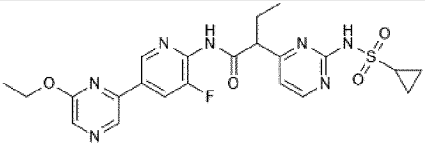
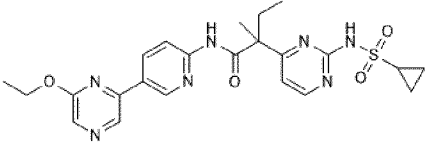
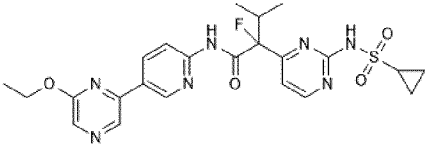
		амин)	2H), 2,17-2,09 (м, 2H), 1,45-1,37 (м, 12H).
P14 3	4-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC53 и INTD24, [СВЭЖХ, кислая], 543, (1,37)	11,33 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,63 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,67-3,59 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,44-2,37 (м, 2H), 2,24-2,15 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,08 (м, 2H), 1,05-0,98 (м, 2H).
P14 4	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид 	Метод 7 с использованием INTC88, [СВЭЖХ, кислая], 532, (1,22)	11,30 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 9,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,43 (дд, J=11,0, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,11 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,35-3,29 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-1,09 (м, 2H), 1,03-0,99 (м, 2H).
P14 5	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метоксибутанамид 	Метод 7 с использованием INTC89, [СВЭЖХ, кислая], 514, (1,3)	11,24 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=8,4, 6,1 Гц, 1H), 3,41-3,32 (м, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,16-1,03 (м, 2H), 1,02-0,89 (м, 2H).

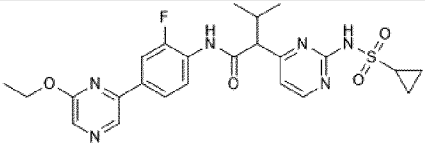
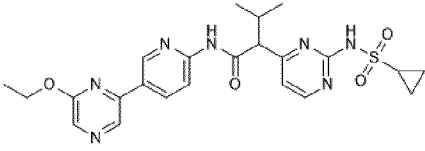
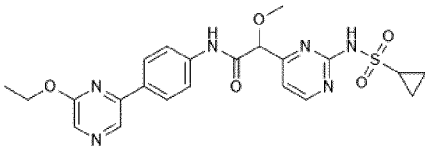
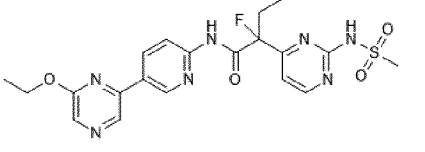
P14 6	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-4-метоксибутанамид	Метод 7 с использованием INTС90, [СВЭЖХ, кислая], 531, (1,38)	с 11,25 (с, 1H), 10,24 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,99-7,93 (м, 1H), 7,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-1,08 (м, 2H), 1,02-0,94 (м, 2H).
P14 7	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метил-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид	Метод 6 с использованием INTС91, [кислая ВЭЖХ], 502, (2,03)	с 11,32 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,02 (дд, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,40-3,32 (м, 5H), 3,15 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H).
P14 8	N-(5'-хлор-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид	Метод 3 с использованием INTС37 и INTD57, [Кислая ВЭЖХ], 473 ³⁵ Cl изотоп, (2,02)	с 11,23 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,81-8,79 (м, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,35 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 8,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,15-1,05 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 5H).
P14 9	N-(5'-хлор-[3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-фторбутанамид	Метод 6 с использованием INTС92 [кислая ВЭЖХ], 491 ³⁵ Cl	с 11,50 (с, 1H), 10,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,85-8,82 (м, 1H), 8,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38-

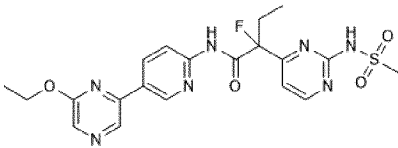
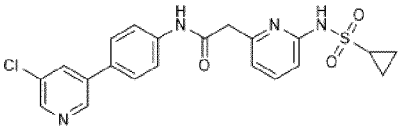
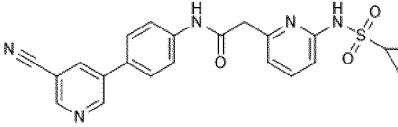
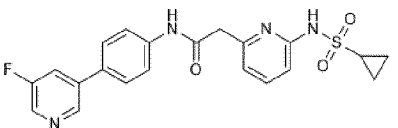
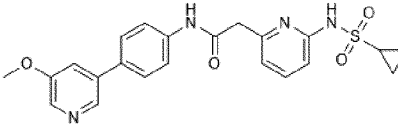
		изотоп, (2,14)	8,36 (м, 1H), 8,29 (дд, J=8,7, 2,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 3,50-3,25 (м, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,39-2,38 (м, 1H), 1,20-1,14 (м, 1H), 1,12-1,02 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 4H).
P150	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид 	Метод 6 с использованием INTС176, [кислая ВЭЖХ], 498, (2,27)	11,50 (с, 1H), 10,59 (д, J=2,3 Гц, 1H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,76 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,50 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=5,2, 1,2 Гц, 1H), 3,26-3,32 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 2H), 1,19-1,13 (м, 1H), 1,13-1,01 (м, 6H), 1,00-0,90 (м, 4H).
P151	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 2 с использованием INTС74 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 476, (1,38)	11,56 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,77-8,72 (м, 1H), 8,52 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,51-2,42 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P155	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-метилпиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTС37 и INTD58, [СВЭЖХ, кислая], 498, (1,22)	11,25 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 8,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,14-2,05 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-1,10

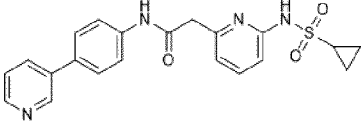
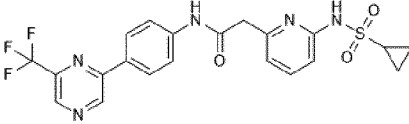
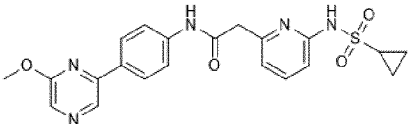
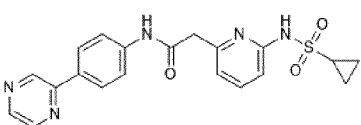
			(м, 2H), 1,07-1,01 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P15 6	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-циклопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 и INTD54, [СВЭЖХ, кислая], 480, (1,36)	11,22 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 9,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=8,6, 6,4 Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,94 (дк, J=13,7, 6,9 Гц, 1H), 1,13-1,04 (м, 6H), 1,00-0,88 (м, 5H)
P15 7	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-(2,2,2-трифторэтоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 3 с использованием INTC37 и INTD59, [СВЭЖХ, кислая], 538, (1,44)	11,23 (с, 1H), 11,07 (с, 1H), 9,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,62-8,54 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,20 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,14-1,06 (м, 2H), 1,01-0,90 (м, 5H). 1H перекрытый H ₂ O
P15 8	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(3-фтор-5-(6-метоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 9 с использованием INTC94 и INTD63, [кислая СВЭЖХ], 488, (1,17)	11,26 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,03 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (дд, J=11,0, 1,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,93-3,86 (м, 1H), 2,13-2,01 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,15-1,11 (м, 2H), 1,07-1,01 (м, 2H), 0,97 (т, 3H). 1H перекрытый H ₂ O
P15	2-(2-	Метод 9 с	11,23 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 9,10

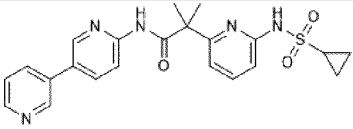
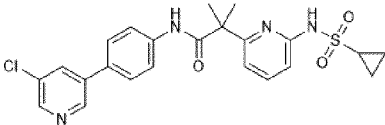
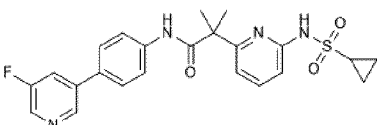
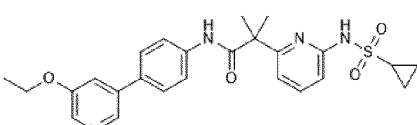
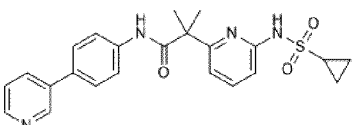
9	(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-метоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид	использованием	(д, J=2,6 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,60-8,50 (м, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,14-1,07 (м, 2H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 5H).
			
P160	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-циклопропилпиразин-2-ил)-2-фторфенил)бутанамид	Метод 3 с использованием	11,23 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,59-8,53 (м, 2H), 8,07-7,99 (м, 1H), 7,97 (дд, J=12,2, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=8,6, 6,3 Гц, 1H), 3,32-3,26 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,13-1,05 (м, 6H), 1,03-0,91 (м, 5H).
			
P161	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-метилфенил)бутанамид	Метод 3 с использованием	11,26 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,87 (дд, J=8,7, 6,4 Гц, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 2,00-1,92 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,17-1,09 (м, 2H), 1,06-0,94 (м, 5H). 1H перекрытый H ₂ O
			
P162	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)-3-фторпиридин-2-ил)бутанамид	Метод 3 с использованием	11,27 (с, 1H), 10,80 (с, 1H), 9,04-8,98 (м, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,59 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=11,1, 1,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,50 (к,

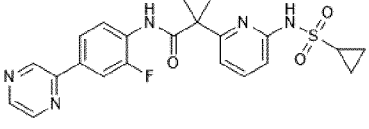
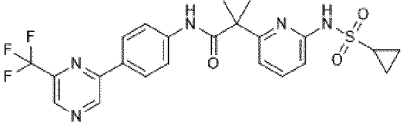
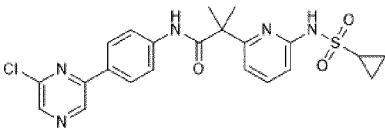
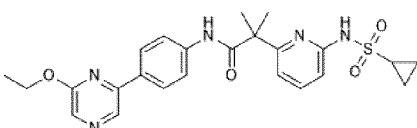
			$J=7,0$ Гц, 2H), 3,90 (дд, $J=8,7$, 6,4 Гц, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,41 (т, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,19-1,09 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,97 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).
P163	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилбутанамид 	Метод 6 с использованием INTС93, [кислая ВЭЖХ], 498, (2,30)	11,22 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 9,01 (дд, $J=2,5$, 0,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,59 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (дд, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1H), 7,17 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,48 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,83 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,80-0,74 (м, 2H).
P152	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-3-метилбутанамид 	Метод 6 с использованием INTС96, [кислая СВЭЖХ], 516, (1,53)	11,53 (с, 1H), 10,50 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 9,10 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,75 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,52 (дд, $J=8,7$, 2,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,08 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 1H), 4,48 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,44-3,36 (м, 1H), 3,15-2,96 (м, 1H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,27-0,96 (м, 7H), 0,79 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).
P153	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)-3-метилбутанамид	Метод 6 с использованием INTС97, [кислая ВЭЖХ], 515, (2,38)	11,25 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 8,83 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,04-7,93 (м, 3H), 7,28 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,48 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,74 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,39-3,30 (м, 1H), 2,54-2,47 (м, 1H), 1,40 (т,

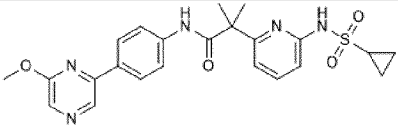
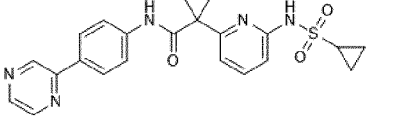
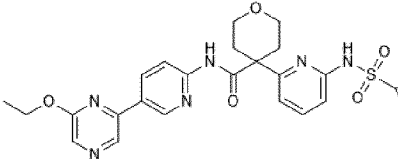
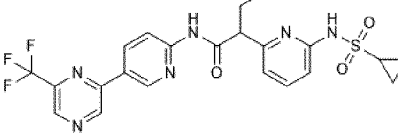
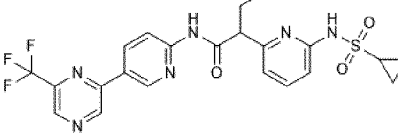
			J=7,0 Гц, 3H), 1,21-0,92 (м, 7H), 0,81 (д, J=6,6 Гц, 3H).
P15 4	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-3-метилбутанамид 	Метод 6 с использованием INTC98, [кислая ВЭЖХ], 498, (2,30)	11,24 (с, 1H), 11,04 (с, 1H), 9,07 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,78 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,42-3,25 (м, 1H), 2,57-2,44 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,22-0,94 (м, 7H), 0,79 (д, J=6,6 Гц, 3H).
P16 4	2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метоксиацетамид 	Метод 4 с использованием INTC99 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 485, (2,05)	11,38 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13-8,09 (м, 2H), 7,85-7,81 (м, 2H), 7,27 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,54-4,43 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,28-3,19 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13-0,95 (м, 2H), 0,89-0,78 (м, 2H).
P16 5	Один энантиомер - стереохимия не определена N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	Метод 2 с использованием INTC74 и INTD33, Chiral IC6 (14,67), [СВЭЖХ, кислая], 476, (1,36)	11,55 (с, 1H), 10,60 (с, 1H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,76-8,71 (м, 1H), 8,52 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,48-2,29 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P16 6	Один энантиомер - стереохимия не определена N-(5-(6-этоксипиразин-2-	Метод 2 с использованием INTC74 и INTD33,	11,56 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,77-8,72 (м, 1H), 8,53 (дд,

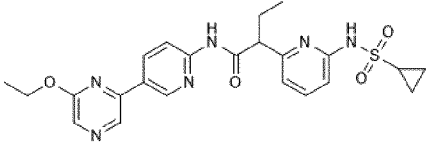
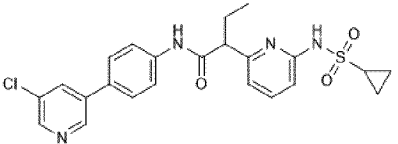
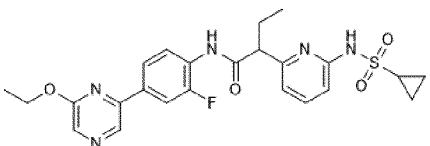
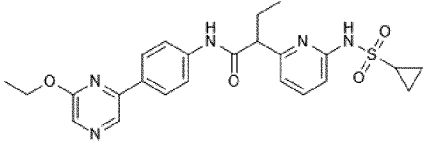
	ил)пиридин-2-ил)-2-фтор-2-(2-(метилсульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутанамид 	хиральный IC6 (17,03), [СВЭЖХ, 476, (1,36)	J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,38 (с, 3H), 2,44-2,27 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P16 7	N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетамид 	Метод 1 с использованием INTC110 и INTD8, [Кислая СВЭЖХ], 443 ³⁵ Cl изотоп, (1,26)	10,62 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 7,82-7,66 (м, 5H), 7,03 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,13-3,08 (м, 1H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,92-0,80 (м, 2H).
P16 8	N-(4-(5-цианопиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)ацетамид 	Метод 1 с использованием INTC110 и INTD5, [кислая СВЭЖХ], 434, (1,14)	10,75 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 9,19 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,69-8,57 (м, 1H), 7,88-7,62 (м, 5H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,18-3,00 (м, 1H), 1,11-0,94 (м, 2H), 0,93-0,75 (м, 2H).
P16 9	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 1 с использованием INTC110 и INTD6, [кислая СВЭЖХ], 427, (1,16)	10,75 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,87-8,66 (м, 1H), 8,54 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14-7,95 (м, 1H), 7,85-7,58 (м, 5H), 7,01 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,14-3,01 (м, 1H), 1,07-0,95 (м, 2H), 0,93-0,79 (м, 2H).
P17 0	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-метоксипиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 1 с использованием INTC110 и INTD45, [кислая СВЭЖХ], 439, (0,88)	10,35 (с, 1H), 8,48 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 6H), 7,60 (дд, J=2,7, 1,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 2H), 3,20-3,00 (м, 1H), 1,08-0,96 (м, 2H), 0,92-0,80 (м, 2H).

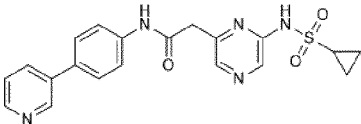
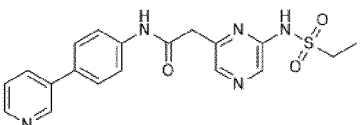
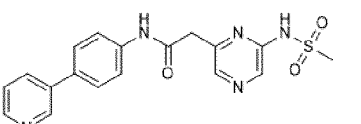
P17 1	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 1 с использованием INTС110 коммерчески доступного анилина, [кислая СВЭЖХ], 409, (0,7)	с 10,72 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,96-8,79 (м, 1H), 8,54 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,12-7,97 (м, 1H), 7,83-7,60 (м, 5H), 7,51-7,38 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,09 (с, 1H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,92-0,79 (м, 2H).
P17 2	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 10 с использованием INTС110 и INTD19, [кислая СВЭЖХ], 478, (1,4)	с 10,51 (д, J=20,2 Гц, 2H), 9,58 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,26-8,13 (м, 2H), 7,88-7,78 (м, 2H), 7,71 (дд, J=8,3, 7,5 Гц, 1H), 7,07 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,3 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,20 3,08 (м, 1H), 1,08-1,01 (м, 2H), 0,94-0,82 (м, 2H).
P17 3	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 10 с использованием INTС110 и INTD1, [кислая СВЭЖХ], 440, (1,25)	с 10,54 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,20-8,09 (м, 2H), 7,85-7,68 (м, 3H), 7,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,83 (с, 2H), 3,22-3,07 (м, 1H), 1,04 (с, 2H), 0,96-0,75 (м, 2H).
P17 4	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)ацетамид 	Метод 10 с использованием INTС110 коммерчески доступного анилина, [кислая ВЭЖХ], 410, (1,64)	с 10,54 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 9,22 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,68 (дд, J=2,5, 1,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,18-8,07 (м, 2H), 7,84-7,64 (м, 3H), 7,07 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,15 (с, 1H), 1,03 (с, 2H), 0,93-0,79 (м, 2H).
P17 5	N-([3,3'-бипиридин]-6-ил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид	Метод 2 с использованием INTС106	с 10,63 (с, 1H), 9,68 (с, 1H), 8,96-8,90 (м, 1H), 8,68-8,62 (м, 1H), 8,61-8,55 (м, 1H), 8,19-8,09 (м,

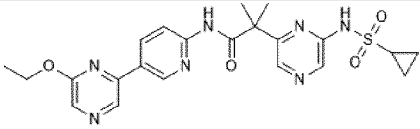
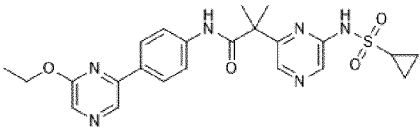
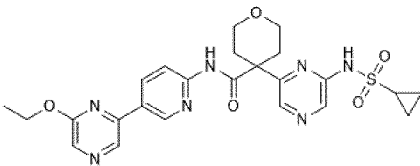
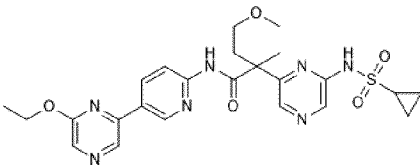
		коммерчески доступного анилина, [кислая СВЭЖХ], 438, (1,52)	3H), 7,79-7,69 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 6,87-6,79 (м, 1H), 3,17-3,08 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,02-0,93 (м, 2H), 0,76-0,67 (м, 2H).
P17 6	N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 8 с использованием INTС109 и INTD8, [ВЭЖХ, щелочная], 471 35Сl изотоп, (2,2)	10,61 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 5H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,23-3,11 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,83-0,73 (м, 2H).
P17 7	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-фторпиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTС106 и INTD6, [кислая ВЭЖХ], 455, (2,15)	10,61 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,84-8,74 (м, 1H), 8,59-8,45 (м, 1H), 8,09-7,97 (м, 1H), 7,83-7,68 (м, 5H), 7,18-7,06 (м, 1H), 6,87-6,74 (м, 1H), 3,21-3,04 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,07-0,92 (м, 2H), 0,84-0,68 (м, 2H).
P17 8	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(5-этоксипиридин-3-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTС106 и INTD4, [кислая ВЭЖХ], 481, (1,83)	10,61 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,52-8,37 (м, 1H), 8,30-8,16 (м, 1H), 7,78-7,65 (м, 5H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,84-6,78 (м, 1H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,22-3,08 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,43-1,32 (м, 3H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,84-0,71 (м, 2H).
P17 9	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метил-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропанамид 	Метод 2 с использованием INTС106 и INTD4, [кислая СВЭЖХ], 437, (0,92)	10,62 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,92-8,81 (м, 1H), 8,53 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,09-8,00 (м, 1H), 7,81-7,61 (м, 5H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,22-3,10 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,06-0,93 (м, 2H), 0,84-0,70 (м, 2H).

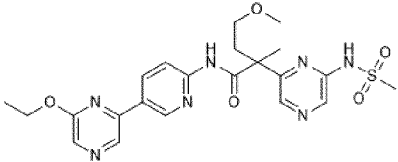
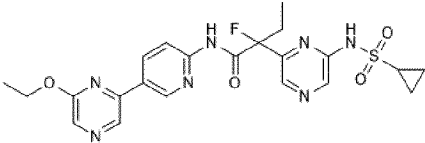
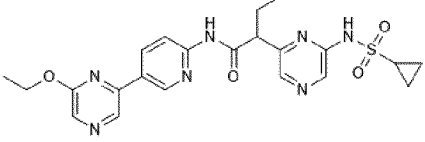
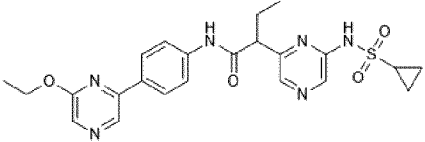
P180	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-4-(пиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 8 с использованием INTC109 и INTD23, [ВЭЖХ, щелочная], 456, (1,90)	с 10,61 (с, 1H), 9,31-9,25 (м, 2H), 8,73-8,67 (м, 1H), 8,61 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,20-3,08 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,10-0,96 (м, 2H), 0,99-0,87 (м, 2H).
P181	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метил-N-(4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 8 с использованием INTC109 и INTD19, [щелочная ВЭЖХ], 506, (1,60)	с 10,58 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,19-8,10 (м, 2H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,21-3,10 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,09-0,91 (м, 2H), 0,79-0,69 (м, 2H).
P182	N-(4-(6-хлорпиразин-2-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид 	Метод 8 с использованием INTC109 и INTD22, [щелочная ВЭЖХ], 472 35Cl-изотоп, (1,46)	с 10,59 (с, 1H), 9,47 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,12-8,04 (м, 2H), 7,86-7,78 (м, 2H), 7,78-7,73 (м, 1H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,22-3,10 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,79-0,69 (м, 2H).
P183	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC106 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 482, (2,36)	с 10,60 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,12-8,00 (м, 2H), 7,84-7,66 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,54-4,39 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,47-1,32 (м, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,81-0,71 (м, 2H).
P184	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-метоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид	Метод 2 с использованием INTC106 и INTD1, [кислая ВЭЖХ], 468, (2,24)	с 10,60 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11-8,04 (м, 2H), 7,83-7,70 (м, 3H), 7,13 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,23-3,11

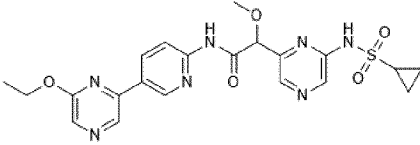
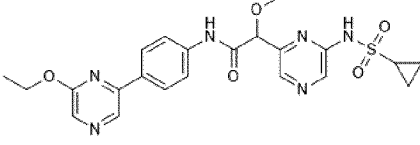
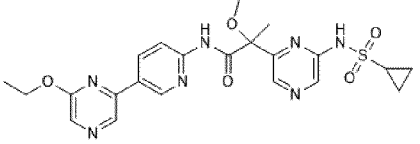
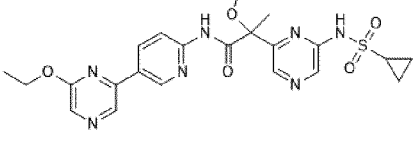
			(м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,05-0,95 (м, 2H), 0,83-0,72 (м, 2H).
P18 5	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирин-2-ил)-2-метил-N-(4-(пиразин-2-ил)фенил)пропанамид 	Метод 8 с использованием INTС109 коммерчески доступного анилина, [кислая СВЭЖХ], 438, (1,97)	10,59 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,21 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,55 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,10-8,06 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 1H), 6,87-6,69 (м, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,04-0,92 (м, 2H), 0,78-0,62 (м, 2H).
P18 6	4-(6-(циклопропансульфонамидо)пирин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTС108 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 525, (2,23)	10,62 (с, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,74-3,60 (м, 4H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,53-2,46 (м, 2H, перекрытый DMSO), 2,27-2,19 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,94-0,84 (м, 2H).
P18 7	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирин-2-ил)-N-(5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTС111 и INTD2, [кислая ВЭЖХ], 507, (2,37)	10,98 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,17-9,10 (м, 2H), 8,56 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,11-0,98 (м, 2H), 0,97-0,78 (м, 5H).
P18 8	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирин-2-ил)-N-(5-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 10 с использованием	10,86 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H),

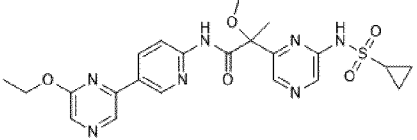
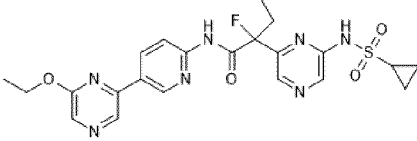
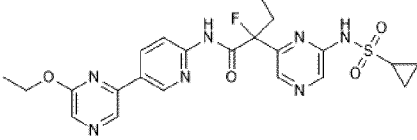
	дин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	INTC111 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 483, (2,32)	и 8,48 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,12-1,00 (м, 2H), 0,98-0,82 (м, 5H).
P189	N-(4-(5-хлорпиридин-3-ил)фенил)-2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTC111 и INTD8, [кислая ВЭЖХ], 471 ³⁵ Cl изотоп, (2,26)	10,55 (с, 1H), 10,23 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22-8,21 (м, 1H), 7,80-7,65 (м, 5H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=8,7, 6,4 Гц, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H), 1,12-1,01 (м, 2H), 0,98-0,80 (м, 5H).
P190	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторфенил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTC111 и INTD24, [кислая ВЭЖХ], 500, (2,39)	10,53 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,95 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,11-1,05 (м, 2H), 1,01-0,87 (м, 5H).
P191	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиридин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTC111 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 482, (2,36)	10,54 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 2H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,10 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,75 (дд, J=8,6, 6,5 Гц, 1H), 3,29-3,22 (м,

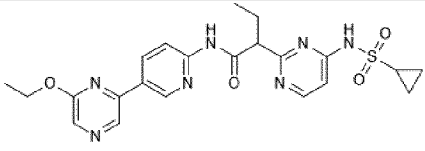
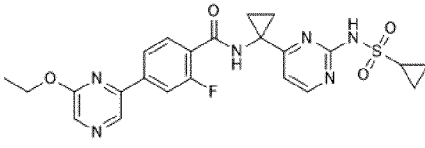
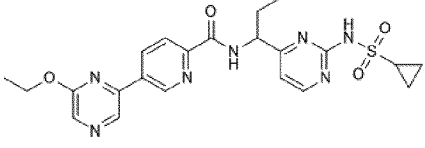
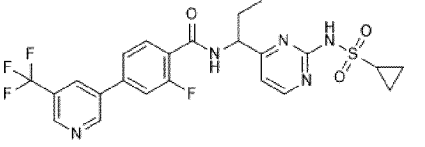
			1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,96-0,85 (м, 5H).
P19 2	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 7 с использованием INTC135, [кислая СВЭЖХ], 410, (0,64)	11,01 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,88 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (ддд, J=8,0, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,76-7,67 (м, 4H), 7,46 (ддд, J=8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,12-2,99 (м, 1H), 1,11-1,03 (м, 2H), 0,96-0,74 (м, 2H).
P19 3	2-(6-(этилсульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 7 с использованием INTC135, [кислая СВЭЖХ], 398, (0,55)	10,92 (очень уш. с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,88 (дд, J=2,5, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,05 (ддд, J=8,0, 2,5, 1,6 Гц, 1H), 7,79-7,63 (м, 4H), 7,46 (ддд, J=8,0, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,42 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,14 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P19 4	2-(6-(метилсульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)ацетамид 	Метод 7 с использованием INTC135, [кислая СВЭЖХ], 384, (0,55)	11,05 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,54 (дд, J=4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (ддд, J=8,0, 2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 4H), 7,47 (ддд, J=8,0, 4,7, 0,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,33 (с, 3H).
P19 5	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипирозин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид	Метод 2 с использованием INTC125 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 484,	10,97 (с, 1H), 10,13 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H),

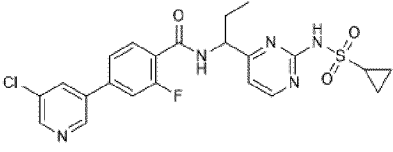
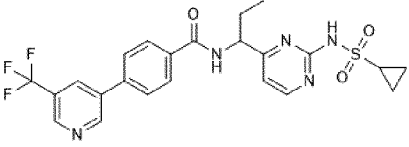
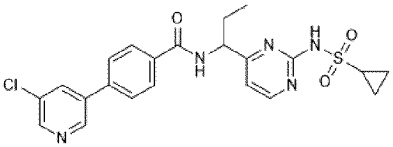
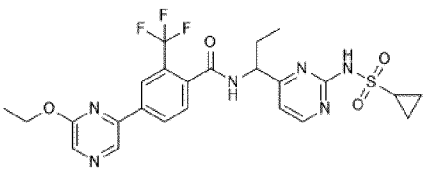
		(2,15)	3,02-2,95 (м, 1H), 1,66 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,75-0,66 (м, 2H).
P19 6	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)-2-метилпропанамид 	Метод 2 с использованием INTC125 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 483, (2,2)	11,03 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,7 Гц, 2H), 8,11-8,02 (м, 2H), 7,81-7,71 (м, 2H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,00-3,00 (м, 1H), 1,65 (с, 6H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,81-0,66 (м, 2H).
P19 7	4-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид 	Метод 2 с использованием INTC127 и INTD33, [СВЭЖХ, кислая], 526, (1,31)	11,06 (с, 1H), 10,14 (с, 1H), 9,01 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22-8,16 (м, 2H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,79-3,72 (м, 2H), 3,68-3,60 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,56-2,52 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,08-1,02 (м, 2H), 0,88-0,80 (м, 2H).
P19 8	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метилбутанамид 	Метод 7 с использованием INTC136, [СВЭЖХ, кислая], 528, (1,36)	10,98 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 9,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,23-8,16 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,43-3,27 (м, 2H), 3,14 (с, 3H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,73-0,64 (м, 2H).
P19 9	N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-4-метокси-2-метил-2-(6-(метилсульфонамидо)пиразин-2-	Метод 7 с использованием INTC136, [ВЭЖХ, кислая], 502,	11,03 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 9,06-8,99 (м, 1H), 8,86-8,82 (м, 1H), 8,52-8,45 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 8,22-

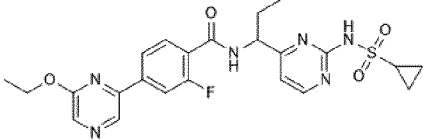
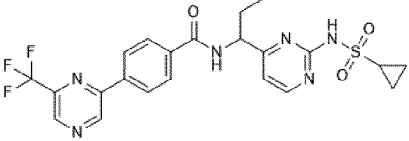
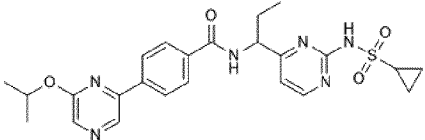
	ил)бутанамид 	(1,98)	8,14 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,42-3,27 (м, 5H), 3,17-3,12 (м, 3H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H).
P200	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид 	Метод 10 с использованием INTС133 и INTD33, [кислая СВЭЖХ], 502, (1,47)	11,25 (с, 1H), 10,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,48-2,36 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,23-0,89 (м, 7H).
P201	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTС132 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 484, (2,15)	11,00 (с, 2H), 9,06 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22-8,19 (м, 2H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-1,05 (м, 2H), 1,02-0,87 (м, 5H).
P202	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипиразин-2-ил)фенил)бутанамид 	Метод 10 с использованием INTС132 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 483, (2,22)	11,02 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,19 (д, J=11,0 Гц, 2H), 8,15-8,04 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 2H), 4,47 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,85 (дд, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,04 (м, 2H), 1,02-0,84 (м, 5H).
P203	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид	Метод 7 с использованием INTС137 [кислая	11,12 (с, 1H), 10,71 (с, 1H), 9,10 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H),

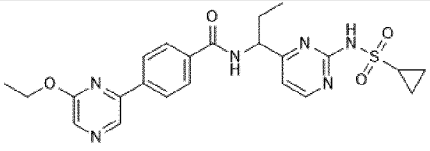
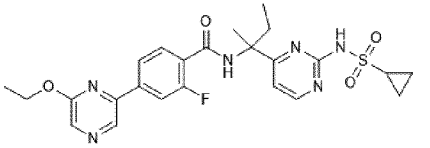
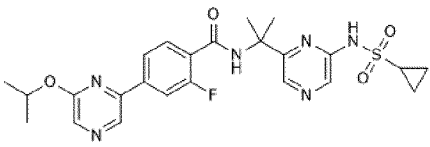
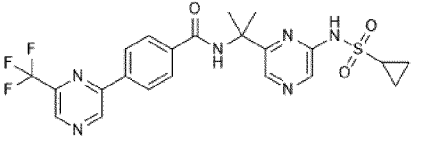
	2-ил)пиридин-2-ил)-2-меток시아цетамид 	ВЭЖХ], 486, (1,98)	8,45 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,12-3,02 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,12-0,96 (м, 2H), 0,93-0,73 (м, 2H).
P20 4	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(4-(6-этоксипирозин-2-ил)фенил)-2-меток시아цетамид 	Метод 10 с использованием INTC134 и INTD18, [кислая ВЭЖХ], 485, (2,05)	11,13 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14-8,07 (м, 2H), 7,89-7,81 (м, 2H), 5,08 (с, 1H), 4,48 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,87-0,73 (м, 2H).
P20 5	2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипирозин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксипропанамид 	Метод 2 с использованием INTC129 и INTD33, [кислая ВЭЖХ], 500, (2,16)	11,13 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,08 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,04 (м, 2H), 0,98-0,83 (м, 2H).
P20 5a	Один энантиомер - стереохимия не определена 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипирозин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксипропанамид 	Метод 2 с использованием INTC129 и INTD33, хиральный IC4 (4,40), [кислая ВЭЖХ], 500, (2,16)	11,13 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,08 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,04 (м, 2H), 0,98-0,83 (м, 2H).
P20	Один энантиомер - стереохимия	Метод 2 с	11,13 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,08

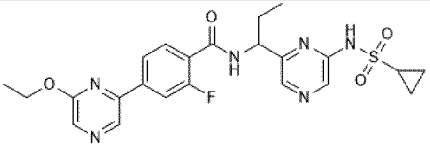
5b	не определена 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метоксипропанамид 	использованием INTC129 и INTD33, хиральный IC4 (5,04), [кислая ВЭЖХ], 500, (2,16)	(дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12-3,05 (м, 1H), 1,85 (с, 3H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,04 (м, 2H), 0,98-0,83 (м, 2H).
P20 6	Один энантиомер - стереохимия не определена 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид 	Метод 10 использованием INTC133 и INTD33, хиральный IC5 (12,55), [кислая ВЭЖХ], 502, (2,27)	с 11,25 (с, 1H), 10,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,58-2,34 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,23-0,91 (м, 7H).
P20 7	Один энантиомер - стереохимия не определена 2-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-фторбутанамид 	Метод 10 использованием INTC133 и INTD33, хиральный IC5 (19,98), [кислая ВЭЖХ], 502, (2,27)	с 11,25 (с, 1H), 10,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,53 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,58-2,34 (м, 2H), 1,40 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,20-0,90 (м, 7H).
P20 8	2-(4-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-2-ил)-N-(5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиридин-2-ил)бутанамид	Метод 6 использованием INTC143, [СВЭЖХ, кислая], 484, (1,32)	с 11,24 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 9,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,49 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,49 (к, J=7,0 Гц, 2H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,26-

			3,13 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,10-1,04 (м, 2H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,94-0,88 (м, 2H).
P209	N-(1-(2-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамидо)пиридин-4-ил)циклопропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид 	Метод 1 с использованием INTC156 и INTD74, [СВЭЖХ, кислая], 499, (1,32)	11,16 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,07 (дд, J=4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 1,66 (к, J=4,3 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,40-1,36 (м, 2H), 1,12-1,00 (м, 4H).
P210	N-(1-(2-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинамидо)пиридин-4-ил)пропил)-5-(6-этоксипиразин-2-ил)пиколинамид 	Метод 7 с использованием INTC163, [СВЭЖХ, кислая], 484, (1,36)	11,31 (с, 1H), 9,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,74-8,65 (м, 1H), 8,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,52 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,32-3,24 (м, 1H), 2,07-1,87 (м, 2H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-0,89 (м, 7H).
P211	N-(1-(2-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамидо)пиридин-4-ил)пропил)-2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC162 и INTD78, [ВЭЖХ, щелочная], 524, (1,8)	Метанол-d4, 9,22-9,14 (м, 1H), 8,99-8,92 (м, 1H), 8,51-8,46 (м, 2H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,76-7,69 (м, 2H), 7,07 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,11-4,99 (м, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 2,14-2,01 (м, 1H), 2,00-1,84 (м, 1H), 1,31-1,20 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,05-0,93 (м, 2H), 2xN-H не наблюдали.
P212	4-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-(1-(2-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамидо)пиридин-4-ил)пропил)-2-фтор-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид	Метод 1 INTC162 и INTD76 [ВЭЖХ,	Метанол-d4, 8,90-8,78 (м, 1H), 8,70-8,60 (м, 1H), 8,55-8,45 (м,

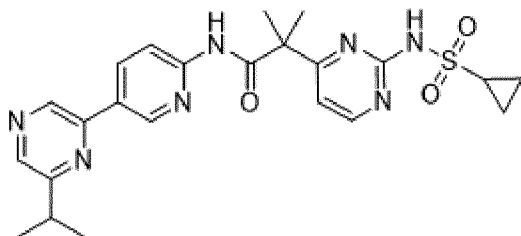
	мидин-4-ил)пропил)-2-фторбензамид 	щелочная], 490 ³⁵Cl изотоп, (1,68)	1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,14-7,03 (м, 1H), 5,09-5,01 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 2,02-1,85 (м, 1H), 1,33-1,22 (м, 2H), 1,07 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 2xN-H не наблюдали.
P21 3	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC162 и INTD77, [ВЭЖХ, щелочная], 506, (1,76)	Метанол-d4, 9,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,96-8,92 (м, 1H), 8,50 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,10-4,98 (м, 1H), 3,31-3,22 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,34-1,18 (м, 2H), 1,08 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,03-0,88 (м, 2H), 2xN-H не наблюдали.
P21 4	4-(5-хлорпиридин-3-ил)-N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)бензамид 	Метод 1 INTC162 и INTD79 [ВЭЖХ, щелочная], 472 ³⁵Cl изотоп, (1,64)	11,25 (с, 1H), 8,98-8,95 (м, 1H), 8,92-8,86 (м, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,59-8,48 (м, 1H), 8,36 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,10-8,02 (м, 2H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 4,96-4,82 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,06-1,78 (м, 2H), 1,19-0,68 (м, 7H).
P21 5	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-(трифторметил)бензамид 	Метод 7 с использованием INTC164, [кислая СВЭЖХ], 551, (1,44)	11,28 (с, 1H), 9,12 (д, J=7,9 Гц, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,61 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,53-8,44 (м, 2H), 8,36 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,88-4,80 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,37-3,33 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,21-1,03 (м, 4H),

			1,00 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P21 6	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид 	Метод 7 с использованием INTС165, [кислая ВЭЖХ], 501, (2,18)	11,25 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 4,50 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,15-1,09 (м, 2H), 1,06-1,01 (м, 2H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P21 7	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензамид 	Метод 7 с использованием INTС166, [кислая ВЭЖХ], 507, (1,37)	11,25 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,16-8,11 (м, 2H), 7,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,95-4,84 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,16-1,06 (м, 2H), 1,05-0,92 (м, 5H).
P21 8	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензамид 	Метод 7 с использованием INTС167, [кислая СВЭЖХ], 497, (1,43)	11,25 (с, 1H), 8,98-8,82 (м, 2H), 8,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,29-8,16 (м, 3H), 8,07 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,48-5,36 (м, 1H), 4,93-4,82 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,1 Гц, 6H), 1,15-1,05 (м, 2H), 1,05-0,93 (м, 5H).
P21 9	N-(1-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)бензамид	Метод 7 с использованием INTС168, [СВЭЖХ, кислая], 483, (1,34)	11,24 (с, 1H), 8,98-8,86 (м, 2H), 8,56 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,09-8,04 (м, 2H), 7,16 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,92-4,82 (м, 1H), 4,51 (к,

			J=7,0 Гц, 2H), 3,32-3,22 (м, 1H), 2,05-1,93 (м, 1H), 1,93-1,81 (м, 1H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,16-1,06 (м, 2H), 1,05-0,93 (м, 5H).
P220	N-(2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)бутан-2-ил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид 	Метод 1 с использованием INTC159 и INTD74, [СВЭЖХ, кислая], 515, (1,46)	11,21 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,12-7,98 (м, 2H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,63 (с, 3H), 1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-0,96 (м, 4H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H).
P221	N-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-2-фтор-4-(6-изопропоксипиразин-2-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC175 и INTD81, [кислая ВЭЖХ], 515, (2,3)	10,96 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,80-7,63 (м, 1H), 5,50-5,31 (м, 1H), 3,18-3,09 (м, 1H), 1,69 (с, 6H), 1,40 (д, J=6,2 Гц, 6H), 1,15-1,09 (м, 2H), 1,05-0,99 (м, 2H).
P222	N-(2-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропан-2-ил)-4-(6-(трифторметил)пиразин-2-ил)бензамид 	Метод 1 с использованием INTC175 и INTD75, [кислая ВЭЖХ], 507, (2,13)	10,94 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,33-8,27 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,09-8,04 (м, 2H), 3,13-3,03 (м, 1H), 1,73 (с, 6H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,89-0,77 (м, 2H).
P223	N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пиразин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид	Метод 1 с использованием INTC174 и INTD74, [кислая ВЭЖХ], 501, (2,19)	11,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,90-8,85 (м, 1H), 8,36-8,30 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,09-8,04 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 1H), 5,06-4,93 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,25-3,09 (м, 1H), 2,03-1,77 (м, 2H),

			1,42 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,16-1,10 (м, 2H), 1,08-1,00 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P22 4	Один энантиомер - стереохимия не определена N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид	Метод 1 с использованием INTC174 и INTD74, Chiral IC4 (9,28), [кислая ВЭЖХ], 501, (2,19)	11,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,87 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,41-8,24 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 8,11-8,03 (м, 2H), 7,82-7,72 (м, 1H), 5,03-4,93 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,03-1,79 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-1,09 (м, 2H), 1,09-1,02 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H).
P22 5	Один энантиомер - стереохимия не определена N-(1-(6-(циклопропансульфонамидо)пирозин-2-ил)пропил)-4-(6-этоксипиразин-2-ил)-2-фторбензамид	Метод 1 с использованием INTC174 и INTD74, Chiral IC4 (19,90), [кислая ВЭЖХ], 501, (2,19)	11,04 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,88 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,09-8,03 (м, 2H), 7,79-7,74 (м, 1H), 5,02-4,94 (м, 1H), 4,51 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,03-1,75 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,18-1,11 (м, 2H), 1,11-1,02 (м, 2H), 0,98 (т, J=7,3 Гц, 3H).

2-(2-(Циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-изопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид **P116**



Раствор 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-2-метил-N-(5-(6-(проп-1-ен-2-ил)пиразин-2-ил)пиридин-2-ил)пропанамид **P122** (77 мг, 0,161 ммоль) в MeOH/DCM (4:1, 10 мл) гидрировали, используя H-Cube проточный реактор гидрирования (10% Pd/C, 30×4 мм, полностью водород, 25°C, 1 мл/мин). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г колонка, 50-100% EtOAc/изогексан) с получением 2-(2-(циклопропансульфонамидо)пиримидин-4-ил)-N-(5-(6-

изопропилпиразин-2-ил)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамида (21 мг, 0,043 ммоль, 27% выход) в виде белого твердого вещества. Rt 2,22 мин (кислая ВЭЖХ); m/z 482 ($M+H$)⁺ (ES^+); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,23 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,03 (дд, J=2,4, 0,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52 (дд, J=8,8, 2,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,8, 0,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 1,61 (с, 6H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,04-0,97 (м, 2H), 0,80-0,72 (м, 2H).

Биологические примеры

Биологический пример 1 - Ингибирование человеческого фермента CTPS1

Ферментативные активности соединений по изобретению в отношении представляющей интерес мишени, определяли с помощью анализа ADP-Glo™ Max (Promega, UK). Анализы в отношении человеческого CTPS1 проводили в 1х буфере для анализа, содержащем 50 mM Трис, 10 mM MgCl₂, 0,01% Твин-20, pH 8,0, соответственно. В конце, непосредственно перед использованием к 1х аналитическому буферу добавляли L-цистеин до конечной концентрации 2 mM. Все реагенты приобретали у Sigma-Aldrich, если не указано иное. Полноразмерный активный C-концевой FLAG-His₈-tag CTPS1 (UniProtKB-P17812, CTPS[1-591]-GGDYKDDDDKGGNNNNNNNN) получали от Proteros biostructures GmbH.

Процедура анализа

3х человеческий белок CTPS1 получали в 1х буфере для анализа в конечной рабочей концентрации белка, необходимой для реакции. 3х человеческий белок CTPS1 в количестве 2 мкл на лунку смешивали с 2 мкл на лунку 3х тестируемого соединения (соединение, полученное в 1х буфере для анализа, в соответствующей конечной концентрации 3х соединения, согласно кривой зависимости концентрация-эффект, полученной для тестируемых соединений) в течение 10 минут при 25°C. Затем инициировали ферментативную реакцию добавлением 2 мкл на лунку предварительно смешанной смеси субстратов (UltraPure ATP из набора ADP-Glo™ Max (0,31 mM), GTP (0,034 mM), UTP (0,48 mM) и L-глутамин (0,186 mM)), и смесь инкубировали в течение соответствующего периода времени в пределах определенной линейной фазы реакции при 25°C в условиях герметично закрытого планшета при постоянном перемешивании со скоростью 500 оборотов в минуту (об/мин). Реагент ADP-Glo™ Max добавляли в течение 60 минут (6 мкл на лунку), и затем в течение 60 минут добавляли реагент для проявления ADP-Glo™ Max (12 мкл на лунку) перед обнаружением сигнала в ридере для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer). После добавления каждого реагента в ходе анализа аналитические планшеты центрифугировали в импульсном режиме в течение 30 секунд при 500 об/мин.

Во всех случаях фермент преобразует АТФ в АДФ, и затем реагент ADP-Glo™ Max истощает любой эндогенный АТФ, оставшийся в реакционной системе. Реагент для обнаружения ADP-Glo™ Max преобразует АДФ, который был ферментативно продуцирован, обратно в АТФ и, при участии АТФ в качестве субстрата, вместе с люциферинном для фермента люциферазы генерируется свет, который вызывает

детектируемую люминесценцию. Измеренный люминесцентный сигнал прямо пропорционален количеству АДФ, продуцируемого ферментативной реакцией, и уменьшение этого сигнала после обработки соединением демонстрирует ингибирование фермента. Процент ингибирования, вызываемого каждой концентрацией соединения, рассчитывали, используя уравнение, приведенное ниже:

$$\% \text{ Ингибирование} = 1 - \frac{(\text{Среднее}_{\text{Min}} - \text{Среднее}_{\text{Inh}})}{(\text{Среднее}_{\text{Min}} - \text{Среднее}_{\text{Max}})} \times 100$$

Затем строили график зависимости процента ингибирования от концентрации соединения и из полученной кривой концентрация-эффект определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀).

Данные для всех протестированных соединений формулы (I) представлены ниже.

Таблица 18: Данные по ингибированию человеческого фермента CTPS1, сгруппированные по диапазону активности ($\pm$ означает IC₅₀ в диапазоне от >10 до 20 мкмоль, + означает IC₅₀ в диапазоне от >1 до 10 мкмоль, ++ означает IC₅₀ в диапазоне от >0,1 до 1 микромоль, +++ означает IC₅₀ <0,1 микромоль)

Р	CTPS1
P1	++
P2	+++
P3	+++
P4	++
P5	+
P6	++
P7	++
P8	+++
P9	+++
P10	+++
P11	+++
P12	+++
P13	++
P14	++
P15	+
P16	++
P17	+
P18	+++
P19	+++

Р	CTPS1
P20	+++
P21	+++
P22	++
P23	++
P24	++
P25	++
P26	++
P27	+++
P28	++
P29	+
P30	+++
P31	+++
P32	+++
P33	+++
P34	+++
P35	++
P36	+
P37	+++
P38	+++

Р	CTPS1
P39	+++
P40	++
P41	+++
P42	+
P43	++
P44	++
P45	++
P46	++
P47	+++
P48	++
P49	+++
P50	+
P51	++
P52	++
P53	++
P54	++
P55	+++
P56	++
P57	++

Р	CTPS1
P58	++
P59	+
P60	+
P61	+
P62	+
P63	$\pm$
P64	+++
P65	+++
P66	++
P67	+++
P68	++
P69	++
P70	+
P71	+
P72	++
P73	++
P74	++
P75	++
P76	++

P	CTPS1
P77	+
P78	++
P79	++
P80	++
P81	+++
P82	+
P83	+++
P84	++
P85	++
P86	+
P87	+++
P88	+++
P89	+++
P90	++
P91	++
P92	++
P93	+
P94	+++
P95	+++
P96	+++
P97	+++
P98	+++
P99	++
P100	++
P101	++
P102	++
P103	++
P104	++
P105	+++
P106	+++
P107	+++
P108	+++
P109	++

P	CTPS1
P110	+++
P111	++
P112	+++
P113	+++
P114	+++
P115	+++
P116	++
P117	+++
P118	+++
P122	++
P123	++
P124	++
P125	++
P126	+++
P128	++
P129	++
P130	++
P131	++
P132	++
P133	+
P134	++
P135	++
P136	+++
P137	+++
P138	++
P139	++
P140	++
P141	++
P142	++
P143	+++
P144	+++
P145	+++
P146	+++

P	CTPS1
P147	++
P148	+++
P149	+++
P150	+++
P151	+++
P152	+++
P153	+++
P154	+++
P155	+++
P156	+++
P157	+++
P158	++
P159	+++
P160	+++
P161	+++
P162	+++
P163	+++
P164	+++
P165	+++
P166	+++
P167	++
P168	++
P169	++
P170	++
P171	+
P172	++
P173	+++
P174	+
P175	+
P176	+
P177	+
P178	+
P179	+

P	CTPS1
P180	+
P181	+
P182	++
P183	++
P184	++
P185	+
P186	+++
P187	++
P188	+++
P189	+
P190	++
P191	++
P192	+
P193	+
P194	58,6 mM
P195	+++
P196	+++
P197	+++
P198	+++
P199	++
P200	+++
P201	+++
P202	+++
P203	+++
P204	+++
P205	+++
P206	+++
P207	+++
P208	+++
P209	++
P210	++
P211	++

P	CTPS1
P212	++
P213	++
P214	++
P215	++

P	CTPS1
P216	+++
P217	++
P218	+++
P219	++

P	CTPS1
P220	++
P221	++
P222	++
P223	++

P	CTPS1
P224	++
P225	+++

В этом анализе было обнаружено, что все протестированные соединения по изобретению демонстрируют ингибирование фермента CTPS1. Следовательно, можно ожидать, что эти соединения будут полезны для ингибирования CTPS1. Также следует ожидать, что соединения по изобретению найдут применение в качестве инструментов исследования, например, для использования в анализах CTPS.

Биологический пример 2 - анализ ферментативной селективности на основе RapidFire MC

Сравнение человеческих CTPS1 и CTPS2 с помощью анализа RapidFire MC.

Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении каждой представляющей интерес целевой изоформы фермента может быть определена с использованием оптимизированного формата анализа высокопроизводительной масс-спектрометрии (ВП/МС) RapidFire. ВП/МС анализы в отношении человеческого CTPS1 и CTPS2 могут быть выполнены в буфере для анализа, состоящем из 50 mM HEPES (Merck), 20 mM MgCl₂, 5 mM KCl, 1 mM DTT, 0,01% Твин-20, pH до 8,0 соответственно. Полноразмерный активный С-концевой FLAG-His-меченный CTPS1 (UniProtKB-P17812, CTPS[1-591]-GGDYKDDDDKGGHHHHHHHH) может быть получен от Proteros biostructures GmbH. Человеческий полноразмерный активный С-концевой FLAG-His-Avi меченный CTPS2 (UniProtKB-Q9NRF8, CTPS2 [1-586]-DYKDDDDKHHHHHHHGLNDIFEAQKIEWHE) может быть получен от Harker Bio.

Процедура анализа

Человеческий белок CTPS (1 или 2) может быть приготовлен в 1x буфере для анализа в конечной рабочей концентрации белка, необходимой для реакции. 2x белок CTPS (1 или 2) в количестве 2 мкл на лунку можно смешать с 40 мкл соединения, используя акустическую (ЕCHO) доставку, и инкубировать в течение 10 минут при 25°C. Каждая ферментативная реакция изоформы может быть впоследствии инициирована добавлением 2 мкл на лунку 2x смеси субстратов в буфере для анализа. Для hCTPS1: АТФ (0,3 mM), UTP (0,2 mM), GTP (0,07 mM) и L-глутамин (0,1 mM). Для hCTPS2: АТФ (0,1 mM), UTP (0,04 mM), GTP (0,03 mM) и L-глутамин (0,1 mM). Каждую смесь можно инкубировать в течение количества времени, соответствующего для каждой изоформы, в пределах определенной линейной фазы реакции при 25°C. Можно добавить 60 мкл стоп-раствора (1% муравьиная кислота с 0,5 мкМ ¹³C₉-¹⁵N₃-СТР в H₂O), сразу запаять планшет и центрифугировать в течение 10 минут при 4000 об/мин. После центрифугирования планшеты можно загрузить в микрожидкостную систему твердофазной экстракции Agilent RapidFire, соединенную с тройным квадрупольным масс-спектрометром (ВП/МС) API4000 для анализа.

Во всех случаях фермент превращает UTP в СТР. МС методы высокоспецифичного и чувствительного мониторинга нескольких реакций (MRM) могут быть оптимизированы для обнаружения продукта ферментативной реакции, СТР, и стабильности изотопного стандарта ¹³C₉-¹⁵N₃-СТР. Результаты для анализа данных могут быть представлены в виде отношения между площадями пиков продукта СТР и внутреннего стандарта ¹³C₉-¹⁵N₃-СТР. Для представления данных можно использовать следующее уравнение:

$$R=P/IS$$

(R=отношение/показание, P=площадь сигнала продукта, IS=площадь сигнала внутреннего стандарта)

Для каждого планшета для скрининга использовали средние значения отрицательного (DMSO) и положительного контроля для расчета соответствующего окна анализа (S/B) и значений Z'. Медианное значение соответствующих контрольных значений использовали для расчета процента ингибирования в соответствии со следующим уравнением:

$$I = \frac{R_{\text{neg}} - R_{\text{sample}}\%}{[R_{\text{neg}} - R_{\text{pos}}]}$$

(I=ингибирование, R_{neg}=медиана считанных значений отрицательного контроля, R_{pos}=медиана считанных значений положительного контроля, R_{sample}=считанное значение образца)

Затем строили график зависимости процента ингибирования от концентрации соединения и определяли 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) из полученной кривой концентрация-эффект.

После этого вычисляли кратность селективности между CTPS1 и CTPS2, используя следующее уравнение:

$$\text{Кратность селективности} = \frac{\text{CTPS2 IC}_{50}}{\text{CTPS1 IC}_{50}}$$

С помощью вышеупомянутого анализа были протестированы некоторые соединения формулы (I). Данные для всех протестированных соединений представлены ниже.

Таблица 19: Данные селективности разбиты на группы в 2-30 раз (+), >30-60 раз (++) или >60 раз (+++)

P	Селективность
P1	+
P2	+++
P9	+++
P12	++
P16	++
P18	++
P21	++
P31	+++
P34	+
P38	+
P39	+
P59	+
P65	++
P68	++
P70	+
P74	++
P76	++
P83	+++
P87	++
P88	+++
P89	+++

P95	+
P96	+
P98	+++
P103	+
P105	++
P108	+++
P110	++
P112	++
P113	+
P114	+++
P115	+++
P118	+++
P125	++
P128	+
P132	++
P136	+++
P143	+++
P145	+++
P146	+++
P151	+++
P155	+
P158	+

P159	+++
P161	+
P162	++
P163	+++
P164	+
P188	++
P191	++
P195	+++
P196	+++
P197	+++
P198	+++
P200	++
P201	+++
P202	+++
P205a	+++
P205b	++
P206	+++
P207	+
P216	+++
P221	+
P222	+

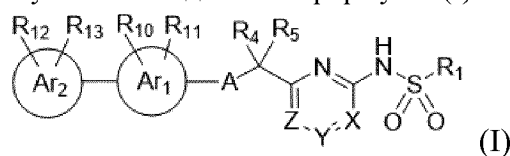
Было обнаружено, что все соединения, испытанные в анализе, описанном в биологическом примере 2, обладают по меньшей мере 2-кратной селективностью к СТПS1 по сравнению с селективностью к СТПS2, при этом у многих соединений селективность к СТПS1 выше более чем в 60 раз. В частности, можно ожидать, что эти соединения будут полезны при лечении заболеваний, при этом СТПS1-селективное соединение является полезным.

Во всем описании и в приведенной ниже следующей формуле изобретения, если из контекста не следует иное, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа, этапа, группы целых чисел или группы этапов, но не исключая любое другое целое число, этап, группу целых чисел или группу этапов.

Заявка, частью которой является данное описание и формула изобретения, может использоваться в качестве основы для приоритета в отношении любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может быть направлена на любую функцию или комбинацию функций, описанных в настоящем документе. Пункты такой формулы изобретения могут относиться к продукту, композиции, процессу или применению и могут включать в качестве примера и без ограничения следующие пункты формулы изобретения.

Пункты изобретения:

Пункт 1. Соединение формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: -C(=O)NH- или -NHC(=O)-;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR₂;

Z представляет собой N или CR₃;

при условии, что когда по меньшей мере один из X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃ или CF₃;

R₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил, OC₁₋₂алкил, C₁₋₂галогеналкил или OC₁₋₂галогеналкил;

R₃ представляет собой H, галоген, CH₃, OCH₃, CF₃ или OCF₃;

причем по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой H;

R₄ и R₅ каждый независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-ОН, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆циклоалкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆гетероциклоалкил, C₁₋₃алкилен-

ОС₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃₋₆циклоалкил или С₃₋₆гетероциклоалкил; и

когда А представляет собой -NHC(=O)-:

R₄ и R₅ могут быть дополнительно выбраны из галогена, ОС₁₋₆галогеналкила, ОС₀₋₂алкиленС₃₋₆циклоалкила, ОС₀₋₂алкиленС₃₋₆гетероциклоалкила, ОС₁₋₆алкила и NR₂₁R₂₂;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

R₁₀ представляет собой H, галоген, С₁₋₃алкил, С₁₋₂галогеналкил, ОС₁₋₂алкил, ОС₁₋₂галогеналкил или CN;

R₁₁ представляет собой H, F, Cl, С₁₋₂алкил, CF₃, OCH₃ или CN;

R₁₂ присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R₁₂ представляет собой H, галоген, С₁₋₄алкил, С₂₋₄алкенил, С₀₋₂алкиленС₃₋₅циклоалкил, ОС₁₋₄алкил, ОС₀₋₂алкиленС₃₋₅циклоалкил, С₁₋₄галогеналкил, ОС₁₋₄галогеналкил, гидроксигруппа, С₁₋₄алкил-ОН, SO₂С₁₋₂алкил, C(O)N(С₁₋₂алкил)₂, NHC(O)С₁₋₃алкил или NR₂₃R₂₄; и

когда А представляет собой -NHC(=O)-:

R₁₂ может быть дополнительно выбран из CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ и С₃₋₆гетероциклоалкила, содержащего один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar2, или R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻);

R₁₃ представляет собой H или галоген;

R₂₁ представляет собой H, С₁₋₅алкил, C(O)С₁₋₅алкил, C(O)ОС₁₋₅алкил;

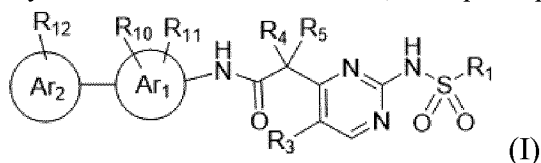
R₂₂ представляет собой H или CH₃;

R₂₃ представляет собой H или С₁₋₂алкил; и

R₂₄ представляет собой H или С₁₋₂алкил;

или его соль, и/или сольват, и/или производное.

Пункт 2. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы:



где

R₁ представляет собой С₁₋₅алкил или С₀₋₂алкиленС₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃;

R₃ представляет собой H, галоген или CH₃;

R₄ и R₅ каждый независимо представляет собой H, галоген, С₁₋₆алкил, С₁₋₃алкилен-ОС₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С₃₋₆циклоалкил или С₃₋₆гетероциклоалкил;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-

положении относительно амида;

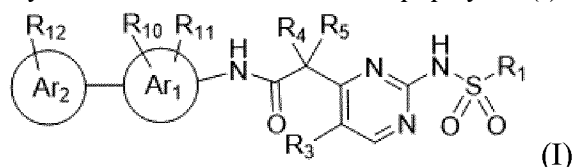
R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ; и

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил;

или его соль, и/или сольват, и/или производное.

Пункт 3. Соединение по п.1 формулы (I):



где

R_1 представляет собой C_{1-5} алкил или C_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH_3 ;

R_3 представляет собой H, галоген или CH_3 ;

R_4 и R_5 каждый независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

Ar_1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar_2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar_1 в пара-положении относительно амида;

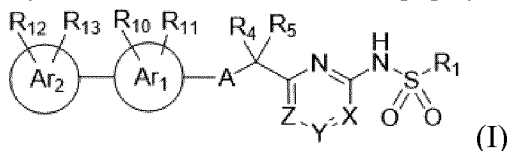
R_{10} представляет собой H, галоген, C_{1-2} алкил, OC_{1-2} алкил, OC_{1-2} галогеналкил или CN;

R_{11} представляет собой H, F, CH_3 или OCH_3 ; и

R_{12} присоединен к Ar_2 в орто- или мета-положении относительно Ar_1 , и R_{12} представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, OC_{1-4} алкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, CN, C_{1-4} галогеналкил, OC_{1-4} галогеналкил;

или его соль, и/или сольват, и/или производное.

Пункт 4. Соединение по п.1 формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: - $C(=O)NH$ - или $-NHC(=O)-$;

X представляет собой N или CH ;

Y представляет собой N или CR_2 ;

Z представляет собой N или CR_3 ;

при условии, что когда по меньшей мере один из X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил или C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃;

R₂ представляет собой H, C₁₋₂алкил или C₁₋₂галогеналкил;

R₃ представляет собой H, галоген или CH₃;

причем по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой H;

R₄ и R₅ каждый независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₁₋₃алкилен-OC₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой -NHC(=O)-:

R₄ и R₅ могут быть дополнительно выбраны из галогена и OC₁₋₆алкила;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

R₁₀ представляет собой H, галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, OC₁₋₂алкил, OC₁₋₂галогеналкил или CN;

R₁₁ представляет собой H, F, CH₃ или OCH₃;

R₁₂ присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R₁₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, OC₁₋₄алкил, C₁₋₄галогеналкил, OC₁₋₄галогеналкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, OC₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, CN или C₂₋₄алкенил; и

R₁₃ представляет собой H;

или его соль, и/или сольват, и/или производное.

Пункт 5. Соединение по пункту 1 или 4, где A представляет собой -C(=O)NH-.

Пункт 6. Соединение по пункту 1 или 4, где A представляет собой -NHC(=O)-.

Пункт 7. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-6, где X представляет собой N.

Пункт 8. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-6, где X представляет собой CH.

Пункт 9. Соединение по любому из пунктов 1, 4-6 или 8, где Y представляет собой N.

Пункт 10. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-8, где Y представляет собой CR₂.

Пункт 11. Соединение по любому из пунктов 1, 4-8 или 10, где Z представляет собой N.

Пункт 12. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-10, где Z представляет собой CR₃.

Пункт 13. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-12, где X представляет собой N, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой N.

Пункт 14. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-12, где X представляет собой N, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой CR₃.

Пункт 15. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-12, где X представляет собой

СН, Y представляет собой N, и Z представляет собой CR₃.

Пункт 16. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-12, где X представляет собой СН, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой CR₃.

Пункт 17. Соединение по любому из пунктов 1 или 4-12, где X представляет собой СН, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой N.

Пункт 18. Соединение по любому из пунктов 1-17, в котором R₁ представляет собой C₁₋₅алкил.

Пункт 19. Соединение по любому из пунктов 1-17, где R₁ представляет собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен СН₃.

Пункт 20. Соединение по пункту 19, где R₁ представляет собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил.

Пункт 21. Соединение по пункту 19, где R₁ представляет собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил замещен СН₃.

Пункт 22. Соединение по любому из пунктов 19-21, где R₁ представляет собой C₃₋₅циклоалкил, необязательно замещенный СН₃.

Пункт 23. Соединение по любому из пунктов 19-21, где R₁ представляет собой C₁алкиленC₃₋₅циклоалкил, необязательно замещенный СН₃.

Пункт 24. Соединение по любому из пунктов 19-21, где R₁ представляет собой C₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, необязательно замещенный СН₃.

Пункт 25. Соединение по любому из пунктов 1-24, где R₁ представляет собой циклопропил, циклопропил, замещенный СН₃ в точке присоединения, циклобутил, метил или этил.

Пункт 26. Соединение по пункту 25, где R₁ представляет собой циклопропил, метил или этил.

Пункт 27. Соединение по пункту 26, где R₁ представляет собой циклопропил.

Пункт 28. Соединение по любому из пунктов 1-17, где R₁ представляет собой CF₃.

Пункт 29. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой H.

Пункт 30. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой галоген, такой как F, Cl или Br, например Cl или Br.

Пункт 31. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой C₁₋₂алкил, такой как СН₃.

Пункт 32. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой ОС₁₋₂алкил, такой как ОСН₃.

Пункт 33. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой C₁₋₂галогеналкил такой как CF₃.

Пункт 34. Соединение по любому из пунктов 1-28, где R₂ представляет собой ОС₁₋₂галогеналкил такой как OCF₃.

Пункт 35. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R₃ представляет собой H.

Пункт 36. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R₃ представляет собой галоген.

- Пункт 37. Соединение по пункту 36, где R_3 представляет собой фтор.
- Пункт 38. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R_3 представляет собой CH_3 .
- Пункт 39. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R_3 представляет собой OCH_3 .
- Пункт 40. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R_3 представляет собой CF_3 .
- Пункт 41. Соединение по любому из пунктов 1-34, где R_3 представляет собой OCF_3 .
- Пункт 42. Соединение по любому из пунктов 1-41, где по меньшей мере один из R_2 и R_3 представляет собой H.
- Пункт 43. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой H.
- Пункт 44. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором R_4 представляет собой C_{1-6} алкил.
- Пункт 45. Соединение по пункту 44, где R_4 представляет собой метил или этил.
- Пункт 46. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой C_{1-6} алкил-ОН.
- Пункт 47. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, такой как CF_3 .
- Пункт 48. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил.
- Пункт 49. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил.
- Пункт 50. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 представляет собой C_{1-3} алкилен-О C_{1-3} алкил.
- Пункт 51. Соединение по пункту 50, где R_4 представляет собой C_{2-3} алкилен-О C_{1-3} алкил.
- Пункт 52. Соединение по пункту 51, где R_4 представляет собой $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.
- Пункт 53. Соединение по любому из пп. 1-42, где R_4 представляет собой галоген.
- Пункт 54. Соединение по пункту 53, где R_4 представляет собой фтор.
- Пункт 55. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-42, где R_4 представляет собой О C_{1-6} галогеналкил, такой как О C_{1-4} галогеналкил.
- Пункт 56. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-42, где R_4 представляет собой О C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил.
- Пункт 57. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-42, где R_4 представляет собой О C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил.
- Пункт 58. Соединение по любому из пунктов 1, 4 или 6-42, в котором R_4 представляет собой О C_{1-6} алкил, в частности О C_{1-4} алкил.
- Пункт 59. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-42, где R_4 представляет собой $\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$.
- Пункт 60. Соединение по пункту 59, где R_{21} представляет собой H, CH_3 , $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ или $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -*трет*-бутил.
- Пункт 61. Соединение по пункту 59, где R_{22} представляет собой H или CH_3 , такой как H.

Пункт 62. Соединение по любому из пунктов 59-61, где R_{21} представляет собой $C(O)OCH_3$, и R_{22} представляет собой H , R_{21} представляет собой $C(O)CH_3$, и R_{22} представляет собой H , R_{21} и R_{22} оба представляют собой CH_3 , или R_{21} и R_{22} оба представляют собой H .

Пункт 63. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором R_4 представляет собой H , C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил.

Пункт 64. Соединение по любому из пунктов 1-42, в котором R_4 представляет собой галоген, OC_{1-6} галогеналкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_{1-6} алкил или $NR_{21}R_{22}$.

Пункт 65. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой H .

Пункт 66. Соединение по любому из пунктов 1-64, в котором R_5 представляет собой C_{1-6} алкил.

Пункт 67. Соединение по пункту 66, где R_5 представляет собой метил или этил.

Пункт 68. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой C_{1-6} алкил-ОН.

Пункт 69. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, такой как CF_3 .

Пункт 70. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил.

Пункт 71. Соединение по любому из пп.1-64, где R_5 представляет собой C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил.

Пункт 72. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, такой как C_2 алкилен- OC_{1-3} алкил, например $CH_2CH_2OCH_3$.

Пункт 73. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой галоген.

Пункт 74. Соединение по пункту 73, где R_5 представляет собой фтор.

Пункт 75. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-64, где R_5 представляет собой OC_{1-6} галогеналкил, такой как OC_{1-4} галогеналкил.

Пункт 76. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-64, где R_5 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил.

Пункт 77. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-64, где R_5 представляет собой OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил.

Пункт 78. Соединение по любому из пунктов 1, 4 или 6-64, где R_5 представляет собой OC_{1-6} алкил, в частности OC_{1-4} алкил.

Пункт 79. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-64, где R_5 представляет собой $NR_{21}R_{22}$.

Пункт 80. Соединение по пункту 79, где R_{21} представляет собой H , CH_3 , $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$ или $C(O)O$ -трет-бутил.

Пункт 81. Соединение по пункту 79, где R_{22} представляет собой H или CH_3 , такое

как Н.

Пункт 82. Соединение по любому из пп. 79-81, где R_{21} представляет собой $C(O)OCH_3$, и R_{22} представляет собой Н, R_{21} представляет собой $C(O)CH_3$, и R_{22} представляет собой Н, R_{21} и R_{22} оба представляют собой CH_3 , или R_{21} и R_{22} оба представляют собой Н.

Пункт 83. Соединение по любому из пунктов 1-64, где R_5 представляет собой Н, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-6} галогеналкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, C_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, C_{1-3} алкилен- OC_{1-3} алкил, или R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или C_{3-6} гетероциклоалкил.

Пункт 84. Соединение по любому из пп. 1-64, где R_5 представляет собой галоген, OC_{1-6} галогеналкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} циклоалкил, OC_{0-2} алкилен C_{3-6} гетероциклоалкил, OC_{1-6} алкил или $NR_{21}R_{22}$.

Пункт 85. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 и R_5 оба представляют собой Н.

Пункт 86. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 и R_5 оба представляют собой метил.

Пункт 87. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 и R_5 оба представляют собой этил.

Пункт 88. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 и R_5 оба представляют собой фтор.

Пункт 89. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 представляет собой этил, и R_5 представляет собой Н.

Пункт 90. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 представляет собой фтор, и R_5 представляет собой этил.

Пункт 91. Соединение по любому из пунктов 1-84, где R_4 представляет собой $CH_2CH_2OCH_3$, и R_5 представляет собой Н.

Пункт 92. Соединение по любому из пунктов 89-91, где R_4 и R_5 расположены в S-конфигурации.

Пункт 93. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил.

Пункт 94. Соединение по пункту 93, в котором R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропиловое кольцо или цикlopентильное кольцо, такое как цикlopентильное кольцо.

Пункт 95. Соединение по любому из пунктов 1-42, где R_4 и R_5 вместе с атомом углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-6} гетероциклоалкил, такой как гетероциклогексил, такой как тетрагидропиранал.

Пункт 96. Соединение по любому из пунктов 1-95, где Ar1 представляет собой фенил.

Пункт 97. Соединение по любому из пунктов 1-95, где Ar1 представляет собой 2-пиридил.

Пункт 98. Соединение по любому из пунктов 1-95, где Ar1 представляет собой 3-

пиридил.

Пункт 99. Соединение по любому из пунктов 1-98, где Ar₂ представляет собой 3-пиридил.

Пункт 100. Соединение по любому из пунктов 1-98, где Ar₂ представляет собой 2,5-пиразинил.

Пункт 101. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой H.

Пункт 102. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой галоген такой как фтор или хлор.

Пункт 103. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой C₁₋₃алкил.

Пункт 104. Соединение по пункту 103, где R₁₀ представляет собой C₁₋₂алкил, такой как CH₃.

Пункт 105. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой C₁₋₂галогеналкил такой как CF₃.

Пункт 106. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой ОС₁₋₂алкил такой как OCH₃.

Пункт 107. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой ОС₁₋₂галогеналкил такой как OCF₃.

Пункт 108. Соединение по любому из пунктов 1-100, где R₁₀ представляет собой CN.

Пункт 109. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой H.

Пункт 110. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой F.

Пункт 111. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой Cl.

Пункт 112. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой C₁₋₂алкил.

Пункт 113. Соединение по пункту 112, где R₁₁ представляет собой CH₃.

Пункт 114. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой CF₃.

Пункт 115. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой OCH₃.

Пункт 116. Соединение по любому из пунктов 1-108, где R₁₁ представляет собой CN.

Пункт 117. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой H.

Пункт 118. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой галоген такой как фтор или хлор.

Пункт 119. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой C₁₋₄алкил, такой как CH₃.

Пункт 120. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой C₂₋₄алкенил.

Пункт 121. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, такой как C₀алкиленC₃циклоалкил.

Пункт 122. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R₁₂ представляет собой ОС₁₋₄алкил, такой как метокси, этокси или изопропокси.

Пункт 123. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой OS_{0-2} алкилен C_{3-5} циклоалкил, такой как OS_0 алкилен C_3 циклоалкил.

Пункт 124. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой C_{1-4} галогеналкил такой как CF_3 .

Пункт 125. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой OS_{1-4} галогеналкил, такой как OCH_2CF_3 или $OCHF_2$.

Пункт 126. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой OH .

Пункт 127. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой C_{1-4} алкил- OH .

Пункт 128. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой SO_2C_{1-2} алкил.

Пункт 129. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой $NHC(O)C_{1-3}$ алкил.

Пункт 130. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой $NR_{23}R_{24}$.

Пункт 131. Соединение по пункту 130, где R_{23} представляет собой H или C_{1-2} алкил, такой как H или CH_3 .

Пункт 132. Соединение по пункту 130 или 131, где R_{24} представляет собой H или C_{1-2} алкил, такой как CH_3 или этил.

Пункт 133. Соединение по любому из пунктов 130-132, где R_{23} представляет собой H , и R_{24} представляет собой этил; или R_{23} представляет собой CH_3 , и R_{24} представляет собой CH_3 .

Пункт 134. Соединение по любому из пунктов 1, 4 или 6-116, где R_{12} представляет собой CN .

Пункт 135. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-116, где R_{12} представляет собой $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

Пункт 136. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-116, где R_{12} представляет собой C_{3-6} гетероциклоалкил, содержащий один атом азота, расположенный в точке присоединения к Ar^2 .

Пункт 137. Соединение по любому из пунктов 1 или 6-116 где R_{12} вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N -оксид (N^+-O^-).

Пункт 138. Соединение по любому из пунктов 1-116, где R_{12} представляет собой $C(O)N(C_{1-2}алкил)_2$.

Пункт 139. Соединение по любому из пунктов 1-138, где R_{13} представляет собой H .

Пункт 140. Соединение по любому из пунктов 1-138, где R_{13} представляет собой галоген, такой как фтор или хлор, например фтор.

Пункт 141. Соединение по любому из пунктов 1-140, в котором, когда R_1 представляет собой метил, по меньшей мере, один из R_4 , R_5 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} не является H .

Пункт 142. Соединение по любому из пунктов 1-141, где по меньшей мере один,

например только один, атом азота в любом из C_{3-6} гетероциклоалкильных колец, например только в одном из C_{3-6} гетероциклоалкильных колец, замещен, например C_{1-4} алкилом, $C(O)H$, $C(O)C_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкилом, $C(O)OC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)OBz$, $C(O)NHC_{1-4}$ алкилом, $C(O)NHC_{1-4}$ алкиларилом, таким как $C(O)NHBz$, группой Fmoc, $C(O)C_{1-4}$ галогеналкилом, $C(O)OC_{1-4}$ галогеналкилом или $C(O)NHC_{1-4}$ галогеналкилом, таким как $C(O)OtBu$.

Пункт 143. Соединение по любому из пунктов 1-114, где все атомы азота во всех C_3 -гетероциклоалкильных кольцах не замещены.

Пункт 144. Соединение по любому из пунктов 1-143, где по меньшей мере один, например только один, атом серы в любом из C_{3-6} гетероциклоалкильных колец, например только одном из C_{3-6} гетероциклоалкильных колец, замещен одним атомом кислорода с образованием S=O или двумя атомами кислорода с образованием S(O)₂.

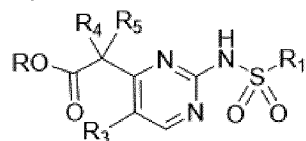
Пункт 145. Соединение по любому из пунктов 1-143, где все атомы серы во всех C_{3-6} гетероциклоалкильных кольцах не замещены.

Пункт 146. Соединение примеров от P1 до P111.

Пункт 147. Соединение примеров от P112 до P115.

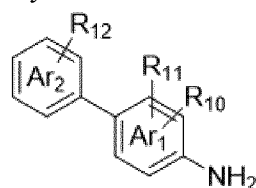
Пункт 148. Соединение примеров от P116 до P225.

Пункт 149. Соединение формулы (II):



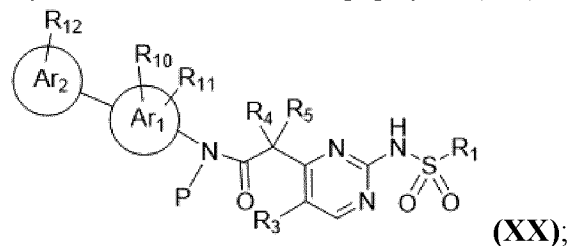
где R₁, R₃, R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и R представляет собой H, C₁₋₆алкил (например, метил и этил) или бензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 150. Соединение формулы (III):



где Ar1, Ar2, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

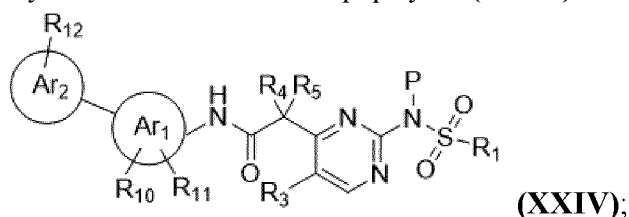
Пункт 151. Соединение формулы (XX):



где Ar1, Ar2, R₁, R₃, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и Р представляет собой защитную группу азота, такую как пара-

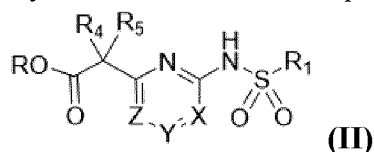
метоксибензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 152. Соединение формулы (XXIV):



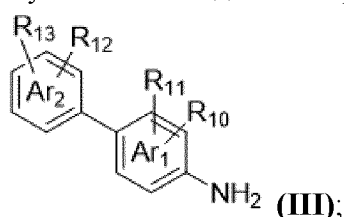
где Ar₁, Ar₂, R₁, R₃, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁ и R₁₂ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и Р представляет собой защитную группу азота, такую как пара-метоксибензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 153. Соединение формулы (II):



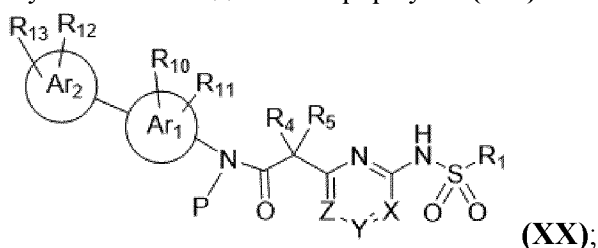
где R₁, X, Y, Z, R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и R представляет собой H, C₁₋₆алкил (например, метил и этил) или бензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 154. Соединение формулы (III):



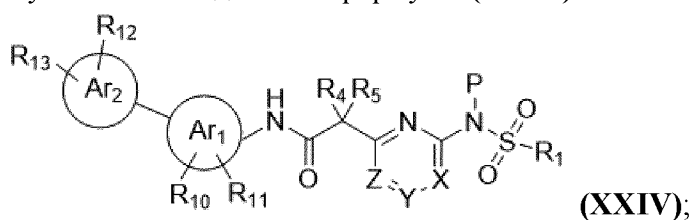
где R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 155. Соединение формулы (XX):



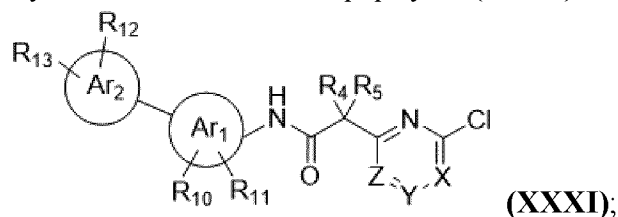
где Ar₁, Ar₂, R₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и Р представляет собой защитную группу азота, такую как пара-метоксибензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 156. Соединение формулы (XXIV):



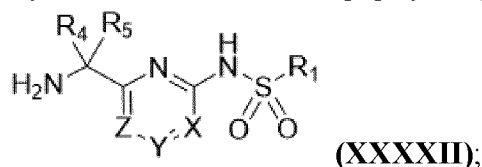
где Ar1, Ar2, R₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и R представляет собой защитную группу азота, такую как пара-метоксибензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 157. Соединение формулы (XXXI):



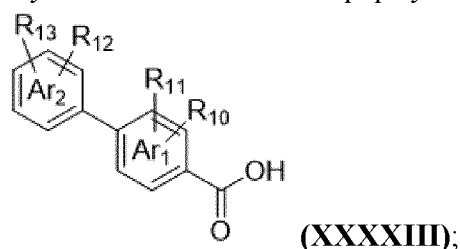
где Ar1, Ar2, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 158. Соединение формулы (XXXXII):



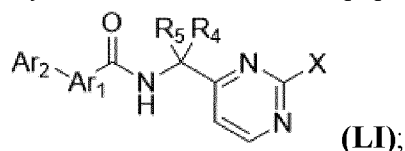
где R₁, X, Y, Z, R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 159. Соединение формулы (XXXXIII):



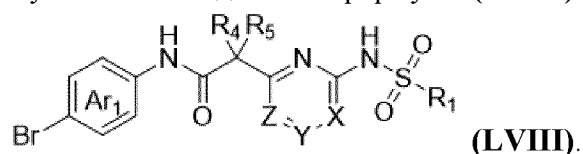
где Ar1, Ar2, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 160. Соединение формулы (LI):



где Ar1, Ar2, R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, и X представляет собой Cl или Br, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 161. Соединение формулы (LVIII):



где R₁, Ar1, X, Y, Z, R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом

предшествующем пункте, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 162. Соединение INTC1-NTC177 или его соль, такая как фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 163. Соединение INTD1-INTD86, или его соль, такая как фармацевтически приемлемая соль.

Пункт 164. Соединение по любому из пунктов 1-161, где каждый гетероциклоалкил представляет собой полностью насыщенное углеводородное кольцо, содержащее определенное количество атомов углерода, и может включать атом углерода, через который присоединена циклоалкильная группа, причем по меньшей мере один из атомов углерода в кольце замещен гетероатомом, таким как N, S или O.

Пункт 165. Соединение по любому из пунктов с 1 по 148 или 164 для использования в качестве лекарственного средства.

Пункт 166. Соединение согласно пункту 165, предназначенное для ингибирования CTPS1 у субъекта.

Пункт 167. Соединение по пункту 165 для использования для уменьшения пролиферации Т-клеток и/или В-клеток у субъекта.

Пункт 168. Соединение по пункту 165, предназначенное для лечения или профилактики: воспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз или красный плоский лишай; острая и/или хроническая GVHD, такая как острая GVHD, устойчивая к стероидам; острый лимфопролиферативный синдром (АЛПС); системная красная волчанка, волчаночный нефрит или кожная волчанка; или трансплантация.

Пункт 169. Соединение по пункту 165 для применения в лечении или профилактике миастении, рассеянного склероза и склеродермии/системного склероза.

Пункт 170. Способ ингибирования CTPS1 у субъекта, который включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-148 или 164.

Пункт 171. Применение соединения по любому из пунктов 1-148 или 164 при производстве лекарственного средства для ингибирования CTPS1 у субъекта.

Пункт 172. Соединение по пункту 165, предназначенное для лечения рака.

Пункт 173. Способ лечения рака у субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пунктов 1-148 или 164.

Пункт 174. Применение соединения по любому из пунктов 1-148 или 164 при производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта.

Пункт 175. Соединение по пункту 172, способ по пункту 173 или применение по пункту 174, где рак представляет собой гематологический рак.

Пункт 176. Соединение, способ или применение о пункту 175, где гематологический рак выбирают из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, синдрома Свита, Т-клеточной неходжкинской лимфомы (включая лимфомы естественных киллеров/Т-клеток, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому печени и селезенки и кожную Т-

клеточную лимфому), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточных неходжкинских лимфом (включая лимфому Беркитта, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, лимфому маргинальной зоны), волосатоклеточного лейкоза, лимфомы Ходжкина, лимфобластной лимфомы, лимфоплазмоцитарной лимфомы, лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, плазмноклеточной миеломы, первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, хронических миелопролиферативных заболеваний (таких как хронический миелоидный лейкоз, первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия) и хронического лимфоцитарного лейкоза.

Пункт 177. Соединение по пункту 172, способ по пункту 173 или применение по пункту 174, где рак представляет собой негематологический рак, такой как рак мочевого пузыря, рак груди, меланому, нейробластому, злокачественную мезотелиому плевры и саркому, такой как рак груди и меланома.

Пункт 178. Соединение по пункту 165 для применения в улучшении восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и снижения заболеваемости и смертности, связанных с неинтимой и рестенозом у субъекта.

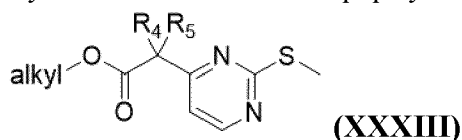
Пункт 179. Способ ускорения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и снижения заболеваемости и смертности, связанных с неинтимой и рестенозом, у субъекта путем введения нуждающемуся в этом субъекту соединения по любому из пунктов 1-148 или 164.

Пункт 180. Применение соединения по любому из пунктов 1-148 или 164 при производстве лекарственного средства для ускорения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и снижения заболеваемости и смертности, связанных с неинтимой и рестенозом, у субъекта.

Пункт 181. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пунктов 1-148 или 164.

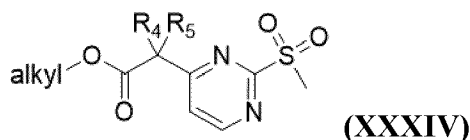
Пункт 182. Соединение, способ или применение по любому из пунктов 165-180 для введения субъекту-человеку.

Пункт 186. Соединение формулы (XXXIII):



где R₄ и R₅ являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, алкил представляет собой C₁₋₄алкил, такой как метил или этил, например метил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Пункт 187. Соединение формулы (XXXIV):



где R_4 и R_5 являются такими, как определены в любом предшествующем пункте, алкил представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил или этил, например метил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

ЛИТЕРАТУРА

Evans, D.R. & Guy, H.I. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J. Biol. Chem.* 279, 33035-33038 (2004).

Fairbanks, L.D. *et al.* Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools и contrasting effects of de novo synthesis inhibitors. *J. Biol. Chem.* 270, 29682-29689 (1995).

Higgins, M.J. *et al.* Regulation of human cytidine triphosphate synthetase 1 by glycogen synthase kinase 3. *J. Biol. Chem.* 282, 29493-29503 (2007).

Kursula, P. *et al.* Structure of the synthetase domain of human CTP synthetase, a target for anticancer therapy. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.* 62 (Pt7):613-617 (2006).

Lieberman I. Enzymatic amination of uridine triphosphate to cytidine triphosphate. *The J. Biol. Chem.* 222 (2):765-75 (1956).

Martin E. *et al.* CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocytes proliferation. *Nature.* Jun 12; 510(7504):288-92 (2014). Erratum in: *Nature.* Jul 17; 511(7509):370 (2014).

McCluskey GD *et al.*, Exploring the Potent Inhibition of CTP Synthase by Gemcitabine-5'-Triphosphate. *Chembiochem.* 17, 2240-2249 (2016).

Ostrander, D.B. *et al.* Effect of CTP synthetase regulation by CTP on phospholipid synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 273, 18992-19001 (1998).

Sakamoto K. *et al.* Identification of cytidine-5-triphosphate synthase1-selective inhibitory peptide from random peptide library displayed on T7 phage. *Peptides.* 2017; 94:56-63 (2017).

Salu *et al.* Drug-eluting stents: a new treatment in the prevention of restenosis Part I: experimental studies. *Acta Cardiol.* 59, 51-61 (2004).

Sousa J.E. *et al.* Drug-Eluting Stents. *Circulation*, 107 (2003) 2274 (Part I), 2283 (Part II).

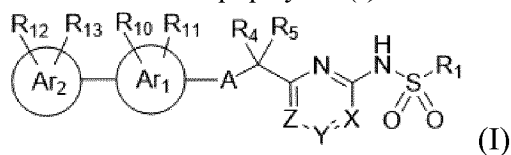
Tang R. *et al.* CTP synthase 1, a smooth muscle-sensitive therapeutic target for effective vascular repair. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 33(10), 1-19, (2013).

van den Berg, A.A. *et al.* Cytidine triphosphate (CTP) synthetase activity during cell cycle progression in normal и malignant T-lymphocytic cells. *Eur. J. Cancer* 31, 108-112 (1995).

van Kuilenburg, A.B.P. *et al.* Identification of a cDNA encoding an isoform of human CTP synthetase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1492548-552 (2000).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где

A представляет собой амидный линкер, имеющий следующую структуру: -C(=O)NH- или -NHC(=O)-;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CR₂;

Z представляет собой N или CR₃;

при условии, что, когда по меньшей мере один из X или Z представляет собой N, Y не может представлять собой N;

R₁ представляет собой C₁₋₅алкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, причем циклоалкил необязательно замещен CH₃ или CF₃;

R₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₂алкил, OC₁₋₂алкил, C₁₋₂галогеналкил или OC₁₋₂галогеналкил;

R₃ представляет собой H, галоген, CH₃, OCH₃, CF₃ или OCF₃;

причем по меньшей мере один из R₂ и R₃ представляет собой H;

R₄ и R₅ каждый независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-ОН, C₁₋₆галогеналкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆циклоалкил, C₀₋₂алкиленC₃₋₆гетероциклоалкил, C₁₋₃алкилен-OC₁₋₃алкил, или R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃₋₆циклоалкил или C₃₋₆гетероциклоалкил; и

когда A представляет собой -NHC(=O)-:

R₄ и R₅ могут быть дополнительно выбраны из галогена, OC₁₋₆галогеналкила, OC₀₋₂алкиленC₃₋₆циклоалкила, OC₀₋₂алкиленC₃₋₆гетероциклоалкила, OC₁₋₆алкила и NR₂₁R₂₂;

Ar1 представляет собой 6-членный арил или гетероарил;

Ar2 представляет собой 6-членный арил или гетероарил и присоединен к Ar1 в пара-положении относительно амида;

R₁₀ представляет собой H, галоген, C₁₋₃алкил, C₁₋₂галогеналкил, OC₁₋₂алкил, OC₁₋₂галогеналкил или CN;

R₁₁ представляет собой H, F, Cl, C₁₋₂алкил, CF₃, OCH₃ или CN;

R₁₂ присоединен к Ar2 в орто- или мета-положении относительно Ar1, и R₁₂ представляет собой H, галоген, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил, C₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, OC₁₋₄алкил, OC₀₋₂алкиленC₃₋₅циклоалкил, C₁₋₄галогеналкил, OC₁₋₄галогеналкил, гидрокси, C₁₋₄алкил-ОН, SO₂C₁₋₂алкил, C(O)N(C₁₋₂алкил)₂, NHC(O)C₁₋₃алкил или NR₂₃R₂₄; и

когда A представляет собой -NHC(=O)-:

R₁₂ может быть дополнительно выбран из CN, OCH₂CH₂N(CH₃)₂ и C₃₋₆гетероциклоалкила, содержащего один атом азота, расположенный в точке присоединения

к Ar2, или R₁₂ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, образуют N-оксид (N⁺-O⁻);

R₁₃ представляет собой H или галоген;

R₂₁ представляет собой H, C₁₋₅алкил, C(O)C₁₋₅алкил, C(O)OC₁₋₅алкил;

R₂₂ представляет собой H или CH₃;

R₂₃ представляет собой H или C₁₋₂алкил; и

R₂₄ представляет собой H или C₁₋₂алкил;

или его соль, и/или сольват, и/или производное.

2. Соединение по п.1, где A представляет собой -C(=O)NH-.

3. Соединение по п.1, где A представляет собой -NHC(=O)-.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой N, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой CR₃.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой CH, Y представляет собой N, и Z представляет собой CR₃.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где X представляет собой CH, Y представляет собой CR₂, и Z представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R₁ представляет собой C₃₋₅циклоалкил, необязательно замещенный CH₃.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R₂ представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R₃ представляет собой H.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R₄ выбирают из галогена, такого как фтор, C₁₋₆алкила, такого как метил или этил, C₁₋₃алкилен-OC₁₋₃алкила, такого как CH₂CH₂ОСН₃, или ОС₁₋₆алкила, такого как ОСН₃.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R₅ представляет собой H, фтор, метил или этил.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо или цикlopентильное кольцо, такое как цикlopентильное кольцо.

13. Соединение по любому из пп.1-9, где R₄ и R₅ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют тетрагидропиранильное кольцо.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где Ar1 представляет собой фенил или 2-пиридил.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где Ar2 представляет собой 3-пиридил или 2,5-пиразинил.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где R₁₀ представляет собой H, F, Cl, CH₃, ОСН₃, ОСF₃ или CN, например H или F.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где R₁₁ представляет собой H или F, например H.

18. Соединение по любому из пп.1-17, где R₁₂ представляет собой H, F, Cl, CH₃, метокси, этокси, изопропокси, ОС₀алкиленC₃циклоалкил, CN, CF₃, ОСНF₂ или ОСН₂CF₃,

например метокси, этокси, изопропокси, $\text{OC}_0\text{алкиленC}_3\text{циклоалкил}$, CF_3 , OCHF_2 или OCH_2CF_3 .

19. Соединение по любому из пп.1-18, где R_{13} представляет собой H.

20. Соединение по любому из пп.1-19 для применения в качестве лекарственного средства.

21. Соединение по п.20 для применения для снижения пролиферации Т-клеток и/или В-клеток у субъекта.

22. Соединение по п.20 для применения при лечении или профилактике воспалительных кожных заболеваний, таких как псориаз или красный плоский лишай; острая и/или хроническая болезнь «трансплантат-против-хозяина» (GVHD), такая как устойчивая к стероидам острая GVHD; острый лимфопролиферативный синдром (ALPS); системная красная волчанка, волчаночный нефрит или кожная волчанка; или трансплантация.

23. Соединение по п.20 для применения для лечения или профилактики миастении, рассеянного склероза или склеродермии/системного склероза.

24. Соединение по п.20 для применения при лечении рака.

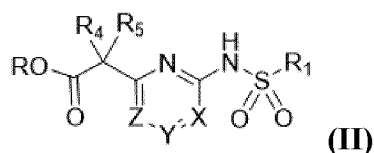
25. Соединение по п.24, где рак представляет собой гематологический рак.

26. Соединение, способ или применение по п.25, где гематологический рак выбирают из группы, состоящей из острого миелоидного лейкоза, ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, синдрома Свита, Т-клеточной неходжкинской лимфомы (включая лимфому естественных киллеров/Т-клеток, Т-клеточную лимфому/лейкоз взрослых, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, Т-клеточную лимфому печени и селезенки и кожную Т-клеточную лимфому), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, В-клеточную неходжкинскую лимфому (включая лимфому Беркитта, диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, лимфому маргинальной зоны), волосатоклеточного лейкоза, лимфомы Ходжкина, лимфобластной лимфомы, лимфоплазмочитарной лимфомы, лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома, плазмноклеточной миеломы, первичной медиастинальной В-клеточной крупноклеточной лимфомы, хронических миелолиферативных заболеваний (таких как хронический миелоидный лейкоз, первичный миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия) и хронического лимфоцитарного лейкоза.

27. Соединение по п.20 для применения для ускорения восстановления после сосудистого повреждения или хирургического вмешательства и снижения заболеваемости и смертности, связанных с неоинтимой и рестенозом, у субъекта.

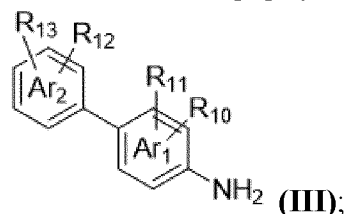
28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-19.

29. Соединение формулы (II):



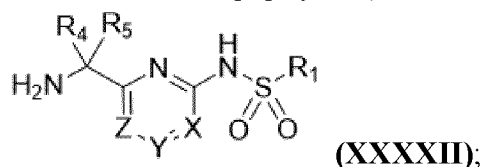
где R_1 , X , Y , Z , R_4 и R_5 являются такими, как определены в любом из предшествующих пунктов, и R представляет собой H , C_{1-6} алкил (например, метил и этил) или бензил, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

30. Соединение формулы **(III)**:



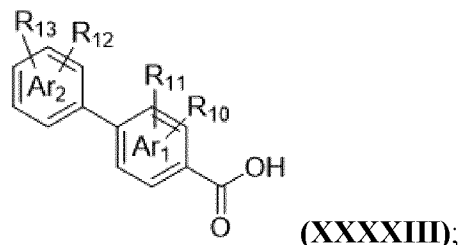
где Ar_1 , Ar_2 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} являются такими, как определены в любом из предшествующих пунктов, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

31. Соединение формулы **(XXXXII)**:



где R_1 , X , Y , Z , R_4 и R_5 являются такими, как определены в любом из предшествующих пунктов, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

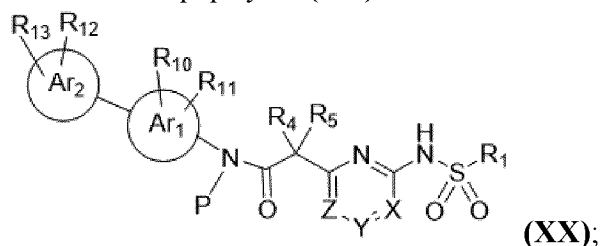
32. Соединение формулы **(XXXXIII)**:



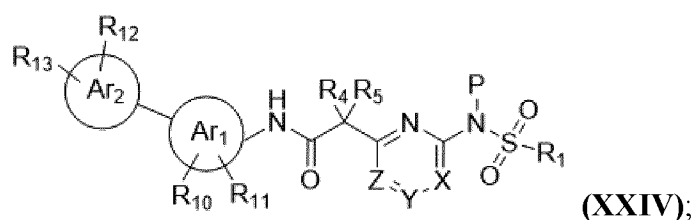
где Ar_1 , Ar_2 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и R_{13} являются такими, как определены в любом из предшествующих пунктов, или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

33. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

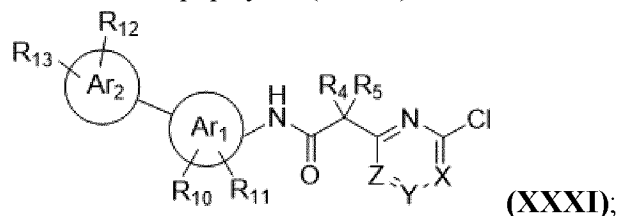
соединения формулы **(XX)**:



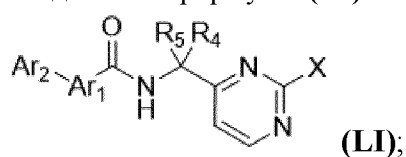
соединения формулы **(XXIV)**:



соединения формулы (XXXI):

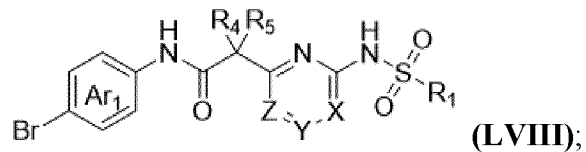


соединения формулы (LI):



где X представляет собой Cl или Br; и

соединения формулы (LVIII):



причем в любом из вышеуказанных соединений Ar₁, Ar₂, R₁, X, Y, Z, R₄, R₅, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и R₁₃ являются такими, как определены в любом из предшествующих пунктов, и Р представляет собой защитную группу азота, такую как пара-метоксибензил; или его соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.